FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 584

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GUEDJ Hubert

né le 13 novembre 1932 à Aïn Beïda (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 1964

SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ET GRAVIDITÉ

et recherche de l'action Tératogène

Président : M. LACOMME, Professeur

IMPRIMERIE KAPP

58, rue Jean-Bleuzen, Vanves (Seine)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964 — N° —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GUEDJ Hubert

né le 13 novembre 1932 à Aïn Beïda (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 1964

SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ET GRAVIDITÉ

et recherche de l'action Tératogène

Président : M. LACOMME, Professeur

IMPRIMERIE KAPP

58, rue Jean-Bleuzen, Vanves (Seine)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.) Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Gaston CORDIER
1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR ..... Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1e CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGRETZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
— — (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERBET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDARD-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (F.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (F.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C.) pr. s. ch. TUBIANA (M) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-(M.)
Clinique médicale	RAMBERG (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), RUDLER LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Je leur dois tout.
En témoignage
de ma profonde affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550011_0042

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LACOMME

Professeur de la Chaire de Clinique Obstétricale à la Faculté de Médecine.

Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En hommage respectueux.

A mon Maître,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. GRASSET

Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a permis de m'inspirer du fruit de ses travaux pour l'élaboration de cette thèse.
En remerciement pour ses bienveillantes directives.
En témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Ag. Honoraire J. RAVINA

A Monsieur le Docteur R. SARFATI

A Madame le Docteur J. SERVIER

A Monsieur le Docteur CHIMENES

A Monsieur le Docteur J. STERNE

A Madame le Docteur M. LAVIEUVILLE

qui m'ont apporté une aide très précieuse pour la réalisation de ce travail.

En témoignage de ma vive gratitude.

A Monsieur le Docteur M. KLEIN

Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de ma reconnaissance
pour son enseignement clinique
et mon admiration pour les qualités dont il fait preuve
dans l'exercice de son art.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux et à la Faculté de Médecine.

A tous les Médecins attachés à la Maternité de la Pitié.

A mes Camarades Internes et Externes de la Maternité de la Pitié.

Aux dévouées Sages-femmes et Infirmières de la Maternité de la Pitié.

Introduction

Faut-il ou ne faut-il pas utiliser les hypoglycémiants de synthèse chez la femme diabétique enceinte ?

Les travaux de TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER PAROT, relatifs à l'apparition de malformations chez l'embryon de rate traitée par les hypoglycémiants per os, ont eu un regain d'actualité du fait de l'extrême sensibilisation de l'opinion publique aux problèmes de tératogenèse, à la suite des désastreux effets de la Thalidomide.

De ce fait, l'action tératogène de beaucoup de produits a été étudiée, et notamment celle de toute la variété des hypoglycémiants de synthèse.

Le « primum non nocere » de nos ancêtres devant être la règle d'or de tout traitement médical, il est certain que dans le domaine de la thérapeutique, une prudence excessive est préférable à une administration inconsidérée.

Toutefois, tout en gardant cet esprit de sagesse, il convient de rechercher si, d'après les observations jusqu'ici publiées concernant l'utilisation des hypoglycémiants de synthèse chez la femme diabétique enceinte, la clinique et l'observation concordent avec l'expérimentation.

On ne doit donc pas se hâter d'accuser sans preuve suffisante des produits très probablement utiles mais encore trop récents pour révéler tous leurs avantages en clinique humaine.

Dans ces conditions, faut-il laisser discréditer des produits aussi utiles que les Hypoglycémiants de synthèse pour un risque tératogène fort discuté ?

Sur le plan théorique, aucun argument ne permet en effet d'affirmer leur nocivité. Leur effet tératogène, à doses élevées, ne paraît pas plus marqué que celui de l'Insuline, comme d'ailleurs d'autres hormones et vitamines. Et le diabète, n'est-il pas tératogène en lui-même ?

Sur le plan pratique, il n'est pas possible encore de trancher définitivement, et la prudence doit être cependant recommandée dans ce domaine.

L'administration des hypoglycémiants de synthèse chez la femme enceinte pose donc des problèmes qui justifient l'étude que nous nous proposons de faire.

Les documents de base qui ont servi à notre travail ont été extraits, pour la plupart, de l'article « Hypoglycémiants de Synthèse et Gravidité » (La Presse Médicale 71e année, nº 41 - 5 octobre 1963 - pp. 1905-1908) exposant les travaux, auxquels nous avons collaboré, de notre Maître Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET, et de Monsieur le Docteur R. SARFATI.

Nous exposerons dans une première partie l'étude expérimentale des effets nocifs des hypoglycémiants de synthèse, ainsi que les discussions que soulèvent ces travaux expérimentaux.

Puis, nous citerons les observations relevées, en clinique humaine, dans la littérature mondiale et dans le service de notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé GRASSET.

En troisième lieu, nous tirerons les conclusions qui s'imposent devant les résultats comparés des différents traitements de l'association Diabète et Grossesse.

Travaux expérimentaux concernant l'effet tératogène des HYPOGLYCÉMIANTS DE SYNTHÈSE

A | TRAVAUX DE TUCHMANN DUPLESSIS ET MERCIER PAROT

Etudiant les conséquences de l'hypoglycémie maternelle sur le produit de conception, M. TUCHMANN DUPLESSIS et Mme MERCIER PAROT ont expérimenté sur la rate gestante l'influence d'un sulfamide hypoglycémiant : l'amino-phénuro-butane BZ 55 ou Carbutamide.

Et, à la séance du 6 janvier 1958 de l'Académie des Sciences, ces auteurs rapportaient que l'administration à des rates gravides de quantités croissantes de Carbutamide provoquait des accidents dont la fréquence et la gravité étaient « proportionnelles » aux doses employées.

Les expériences ont été conduites de la façon suivante : des rates primipares d'un poids moyen de 150 à 170 g sont divisées en 5 lots : un témoin et quatre traités.

Ces derniers sont soumis à un régime comprenant quotidiennement 60, 150, 200 et 350 mg de Carbutamide, à partir de la fécondation jusqu'au 12e jour.

L'évolution de la gestation a été suivie par des frottis vaginaux quotidiens, des pesées régulières, et les animaux furent sacrifiés le 16e jour.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Doses quotidiennes de Sulfamide	Nombre de rates	Avortements	Nombre de fœtus		Nombre de fœtus anormaux
			Vivants	Morts	
Témoins	5	0	45	0	0
60 mg	9	0	81	2	0
150 mg	6	2	23	5	1
200 mg	6	0	39	17	8
350 mg	7	7	—	—	—

Ainsi, avec de faibles doses d'amino-phénuro-butane, on ne modifie pas l'évolution de la gestation, puisque les 9 rates traitées par 60 mg de sulfamide mirent au monde 81 fœtus vivants contre 2 morts-nés. Mais chez les rates du 3e lot (150 mg de BZ 55) deux femelles avortent, les autres donnant 23 fœtus vivants, dont un présente une malformation oculaire du type microphtalmie.

Dans le 4e groupe de 6 rates traitées par 200 mg de produit, le nombre des résorptions fœtales et des malformations est accru : on trouve 17 nodules de résorption et, sur 39 fœtus vivants, 8 présentent des microphtalmies ou des anophtalmies unies et bilatérales. Ces fœtus sont souvent de taille réduite, et leur grande fragilité vasculaire se traduit par l'existence d'hématomes siégeant soit au niveau de la tête, soit le long du rachis.

Enfin, les doses de 350 mg de carbutamide entraînent une interruption de la gestation de toutes les rates.

La conclusion de cette première communication était la suivante : « Ce sulfamide hypoglycémiant ne s'avère donc réellement nocif pour le développement fœtal que dans le cas où les mères reçoivent quotidiennement des doses égales ou supérieures à 150 mg. »

A la Séance de la Société de Gynécologie-Obstétrique de Paris du 7 juillet 1958, puis à la Journée d'Etude sur le Nouveau-Né — Paris le 17 octobre 1960, les mêmes auteurs ont à nouveau attiré l'attention sur l'action tératogène de l'Amino-Phénuro-Butane. Ils rapportent d'autres expériences faites sur des rates Albinos de lignée Wistar, dont 26 reçoivent dans leur nourriture une dose quotidienne de *200* mg de BZ 55 *du 1er au 12e jour* de la gestation (la découverte de spermatozoïdes étant considérée comme le 1er jour de la gestation). Les rates ont été sacrifiées soit 16, soit 20 jours après la fécondation : les fœtus sont fixés dans le liquide de Bouin et certains ont été coupés en série. De cette façon, les auteurs ont obtenu 30 % d'avortements totaux ou partiels, une diminution du nombre moyen des fœtus par portée, et parmi les 120 fœtus vivants, 23 (soit 19 %) étaient porteurs de malformations oculaires visibles à l'examen direct : les lésions oculaires sont de trois types : anophtalmies, microphtalmies et anomalies au niveau du nerf optique.

Ainsi, par ces expériences, les auteurs confirment le pouvoir tératogène expérimental des sulfamides hypoglycémiants.

B | TRAVAUX DE DE MEYER ET MATHY

DE MEYER et MATHY, dans une communication en janvier 1958 (Annales d'Endocrinologie) rapportent leurs propres observations.

DE MEYER, étudiant l'action tératogène expérimentale des perturbations du métabolisme glucidique, est venu confirmer, en 1961, les résultats des travaux de TUCHMANN

DUPLESSIS et MERCIER PAROT : cet auteur obtient des malformations fœtales en traitant des rates par le BZ 55 à raison de 500 mg/jour pendant 2 jours consécutifs de la gestation, et à des dates variables selon les groupes expérimentaux. Il s'agit de malformations multiples d'autant plus nombreuses et plus grandes que les dates d'administration du Carbutamide se situent entre le 7e et le 10e jour de la gestation.

a — Description anatomique des anomalies.

Examinés au 20e jour, les fœtus apparaissent petits et œdématiés, présentant diverses anomalies dont certaines sont visibles macroscopiquement. La nature de ces anomalies a été étudiée par des coupes sériées : il s'agit notamment d'Hydrocéphalies, de Fentes palatines, de malformations oculaires, et d'anomalies de l'appareil urogénital.

On signale de plus la pauvreté du contenu vasculaire en cellules sanguines.

— Les hydrocéphalies correspondent à une dilatation des cavités cérébrales intéressant 3e ventricule et ventricules latéraux, avec un amincissement important du tissu cérébral entourant ces cavités. Une hydrocéphalie était accompagnée d'agénésie du télencéphale.

— Les fentes palatines obtenues intéressent la partie postérieure du palais où existe un écartement plus ou moins important des bourgeons suivant les cas : normalement, le palais est complètement fermé au 20e jour.

— Les troubles du développement oculaire induits par le traitement au BZ 55 sont d'intensité variable, allant de l'anarchie des fibres du nerf optique à l'anophtalmie totale ; dans les cas intermédiaires, il s'agit de « microphtalmies » où l'œil est petit et souvent mal formé, avec déplacement de l'émergence du nerf optique.

— les anomalies de l'appareil urogénital se retrouvent dans 12 cas sur 20 :

- dans un cas la fusion des parenchymes des 2 reins sur la ligne médiane donne 1 rein en fer à cheval,
- dans 11 cas, les testicules présentaient une diminution importante du nombre de cellules germinatives.

b — De Meyer remarque

que la répartition des différents types d'anomalies est fonction de la date d'application des traitements : l'ébauche palatine reste sensible à l'action du BZ 55 jusqu'au 14e jour ; les ébauches oculaires ne le sont que jusqu'au 11e; et l'ébauche cérébrale jusqu'au 8e.

L'effet tératogène n'existe plus avec un traitement postérieur au 14e jour.

DE MEYER a également étudié l'influence d'hypoglycémiants apparentés au BZ 55 : le Tolbutamide ou D.860 et le Chlorpropamide. Les malformations furent retrouvées dans les mêmes conditions qu'avec le Carbutamide.

Produit	Doses	Période	Nombre d'animaux	Résultats
Chlorpropamide	125 et 150 mg/j.	9e 10e j.	14 rates	97 résorptions fœtales 26 embryons dont 11 atteints de malformations oculaires
Tolbutamide	300 mg/j.	8e-9e j.	8 rates	3 rates : résorption totale 5 rates : 4 fœtus résorbés : 39 embryons dont 19 atteints de malformations oculaires

c — De Meyer complète ce travail

par une série d'expériences tendant à élucider *le mode d'action de la substance tératogène* :

Le BZ 55 possède deux actions biologiques distinctes :

- une action bactériostatique par le radical sulfamide, action qui s'explique par un effet compétitif avec l'acide para-amino-benzoïque,
- une action hypoglycémiante.

A laquelle de ces deux actions doit-on rattacher l'effet tératogène de cette substance ?

De Meyer a pu éliminer *le rôle possible joué par le radical sulfamide* dans la genèse des malformations, en utilisant dans ses expériences un sulfamide non hypoglycémiant « l'Albucid », un para-amino-benzène-sulfonacétylamide. Ce produit, administré à raison de 600 mg/j. en intubations gastriques à 7 rates gravides entre le 9e et le 11e jours de la grossesse, entraîne un certain nombre de résorptions fœtales, mais aucun des 36 embryons vivants retrouvés lors du sacrifice au 20e jour ne présentait de persistance de fente palatine ni d'anophtalmie.

Il ne semble donc pas que le radical sulfamide soit directement en cause dans le mécanisme de production des malformations.

Pour étudier le *rôle joué par la perturbation du métabolisme hydrocarboné*, DE MEYER s'est adressé à des composés dont le « point d'impact, dit-il, sur ce métabolisme est connu de façon plus précise ». Il s'agit de produits inhibiteurs spécifiques du métabolisme hydrocarboné : le 2-déoxyglucose et le fluoro-acétate.

Le **2-déoxyglucose** est, in vitro, un inhibiteur de la chaîne glycolytique à un stade intermédiaire entre le Glucose-6-phosphate et le triose-phosphate.

De Meyer l'a administré à 4 rates à la dose de 120 mg par jour, du 9e au 20e jour de la gestation : il constate 69 % de résorptions et des anomalies chez tous les embryons survivants : anophtalmies, fentes palatines et becs de lièvres, lésions des membres à type de syndactylies.

Le **Fluoro-Acétate** agit in vitro, comme compétiteur de l'acétate (CHAIKOFF e.a. 1954). Il bloque le cycle de Krebs au niveau de l'Acide cis-nicotinique. Ce corps s'est révélé très

toxique dans les expériences de DE MEYER : l'injection intrapéritonéale de 600 mg au 10e jour de la gestation entraîne la mort de 3 des 4 animaux expérimentés.

Chez le survivant, on retrouve au 20e jour 3 magma de résorptions et 8 embryons vivants présentant tous des malformations diversement combinées : 5 anophtalmies, 1 syndactylie, 3 éviscérations.

Indiscutablement, ces substances sont tératogènes, et c'est par le trouble métabolique induit qu'elles agissent au niveau embryonnaire.

Enfin, le *Galactose* à forte dose, a été utilisé comme agent de perturbation du métabolisme hydrocarboné. On sait depuis 1956 que le Galactose intervient, in vitro, dans le métabolisme du glucose, en inhibant l'action de la phosphoglucomutase (Ginsburgh e.a.).

DE MEYER l'administre à 18 rates à raison de 10 g/jour pendant 3 jours consécutifs de la gestation (selon les cas du 6e au 8e, du 8e au 10e, ou du 17e au 19e jours).

L'effet tératogène observé s'exerce uniquement au niveau de l'œil, et les anomalies créées sont identiques à celles obtenues avec le BZ 55 : anophtalmies, microphtalmies, anomalies d'émergence du nerf optique. Par ailleurs, le cristallin embryonnaire subit une action toxique caractérisée par une vacuolisation des fibres, parfois une nécrose centrale ou totale.

Les effets tératogènes du Galactose se répartissent ainsi :

Dates du traitement au cours de la gestation	Nombre d'yeux examinés	Nombre anophtalmies microphtalmies	Nombre anomalies nerf optique	Nombre lésions du cristallin
Du 6e au 8e jour	8	0	0	8
Du 8e au 10e jour	18	8	8	18
Du 17e au 19e jour	8	0	0	8

Les troubles du développement sont particulièrement fréquents après les traitements des 8e, 9e et 10e jours.

Et DE MEYER conclut en ces termes :

Ces travaux montrent que divers produits, actifs de façon plus ou moins indéterminée sur le métabolisme hydrocarboné, peuvent provoquer chez le rat une grave pathologie fœtale.

« Il est vraisemblable que l'action tératogène des substances expérimentées est liée à leur action sur le métabolisme des hydrates de carbone ».

C | DISCUSSIONS SOULEVEES PAR CES TRAVAUX EXPERIMENTAUX

1 — Valeur de l'expérimentation en ce qui concerne le produit lui-même :

Dans tous les travaux que nous venons d'exposer, on ne peut manquer d'être frappé par l'importance des doses de S.H. employées chez l'animal : ces doses tératogènes correspondent à des doses encore plus considérables en clinique humaine.

— TUCHMANN-DUPLESSIS obtient des malformations fœtales avec 200 mg de Carbutamide par jour, soit à l'échelle humaine 80 g par jour et pendant les 2/3 de la grossesse.

— DE MEYER emploie des doses de 500 mg par jour de Carbutamide, soit 200 g par jour à l'échelle humaine, ce qui représente une dose thérapeutique quotidienne de 400 comprimés.

De même, 125 mg par jour de Chlorpropamide représentent à l'échelle humaine une dose de 50 g par jour.

Il existe donc une marge énorme entre les doses thérapeutiques humaines et les doses tératogènes chez l'animal, puisque ces dernières correspondent à des doses 80 à 200 fois plus fortes que les doses thérapeutiques.

Il est à remarquer que dans le domaine expérimental, *les sulfamides hypoglycémiants ne sont pas toujours tératogènes* : TUCHMANN DUPLESSIS et MERCIER PAROT ont constaté que :

la dose quotidienne de 60 mg de Carbutamide administrée à une rate gravide de 150 g pendant les 12 premiers jours de la gravidité est parfaitement supportée et ne donne lieu à aucune anomalie.

Cette dose expérimentale non tératogène reste encore loin de la dose thérapeutique humaine courante (0,5 g à 1 g) : transposée à l'échelle humaine, elle correspondrait, pour un adulte de 60 kg., à 24 g par jour de Carbutamide pendant les 2/3 de la gestation.

Donc, la diminution des doses expérimentales de Carbutamide permet un développement normal de l'embryon.

Il est intéressant de comparer ici ces résultats avec ceux que révèle l'expérimentation animale de la Thalidomide. C'est ainsi que les malformations obtenues chez la souris et le lapin avec la Thalidomide à des doses de 125 à 500 mg/kg sont produites également avec des doses plus faibles de 50 à 75 mg/kg. Ces dernières doses restent encore responsables de graves malformations (rachischisis — T. DUPLESSIS). Bien plus, le pouvoir tératogène de la Thalidomide persiste avec des doses expérimentales encore plus faibles : en effet, HEINE et KIRCHMAIR ont obtenu des malformations crâniennes (hydrocéphalies) chez les rates avec une dose de 8 mg/kg par jour, soit 480 mg à l'échelle humaine, dose particulièrement proche de la dose thérapeutique moyenne (150 mg) qui était utilisée en Allemagne.

2 — Beaucoup de médications d'usage courant deviennent tératogènes à forte dose.

En effet, *de nombreux produits d'apparence très anodine* de types très variables, se sont révélés tératogènes chez l'animal, dans certaines conditions expérimentales et à doses très élevées.

Nous avons cru intéressant d'étudier l'effet tératogène de la plupart d'entre eux, afin de montrer qu'ils n'ont guère plus d'action nocive que les sulfamides hypoglycémiants.

• **La vitamine A** est tératogène à la dose de 15 000 U.I. en suspension huileuse chez la rate gravide lorsqu'on l'administre entre le 8e et le 12e jour de la grossesse (HARTER A. et HARTER G.).

De même, des expériences ont été faites avec la *Désoxycorticostérone* par GROLLMAN et Coll. (1962) chez la rate gestante : 10 mg par jour entraînent la mort du fœtus in utero.

LARSSON K.S. trouve un haut pourcentage de malformations chez les embryons de souris ayant reçu une injection unique de 10 mg de *Salicylate de Soude* le 12e ou le 13e jour de la gestation : malformations des pattes, déformations des côtes et des vertèbres.

Tout comme les hypoglycémiants de synthèse, de nombreuses autres substances chimiques organiques utilisées en thérapeutique donnent, à fortes doses, des malformations chez l'animal : les recherches de ANCEL (P.) — La Chimio tératogène chez les vertébrés — DOUIN 1950 et LANDAUER (W) (Journal of Experimental Zoology — 105 — 1947 — p. 145) ont montré la sensibilité des ébauches des membres de l'embryon de poulet à certaines substances chimiques : *Tochlorine — Saponine — Cacodylate de Soude.*

Ces anomalies sont généralement associées à d'autres altérations (anourie, strophosomie).

Le Chlorhydrate de Cyclisine (*) a été expérimenté par TUCHMANN DUPLESSIS (1963) sur le rat, la souris et le lapin : chez le rat, des doses de 25 mg/kg (soit 1 500 mg à l'échelle humaine) réduisent de 20 à 25 % la fertilité, et entraînent 10 à 14 % de malformations fœtales.

Lorsqu'on porte la dose à 75 mg/kg (soit 4 500 mg chez l'homme), on assiste à une baisse plus marquée de la fertilité et à une augmentation du pourcentage des malformations. Il s'agit, dans la majorité des cas, d'anomalies peu apparentes : microphtalmies, anophtalmies et cataracte, qui ne peuvent être affirmées que par l'étude systématique de coupes sériées. La souris s'avère beaucoup plus sensible à l'action nocive du chlorhydrate de Cyclisine. Dans les mêmes conditions expérimentales que chez le rat, on observe de 50 à 100 % de résorptions fœtales, et un nombre important de fœtus anormaux. Chez le lapin, les résorptions fœtales n'apparaissent qu'avec 75 mg/kg du 8e au 14e jour. Mais le nombre de fœtus anormaux est beaucoup plus élevé que dans les deux espèces précédentes, puisque

(*) Marzine.

le pourcentage varie de 25 à 30 %. Les anomalies revêtent un caractère polymorphe : atteintes de l'œil, spina bifida, raccourcissement ou absence de queue, microcéphalie.

GULMANN et Coll. sont les premiers, en 1948, à révéler expérimentalement le rôle tératogène chez le rat d'un colorant diazoïque : *le Bleu de Trypan* (ou Parkipan). Par la suite, nombreux furent les expérimentateurs qui se sont intéressés à l'étude de cette substance :

KATSUNUMA et Coll. en 1954 — sur la souris
TUCHMANN-DUPLESSIS et Coll. en 1955-1959 — sur le rat
ADAMS et Coll. en 1961 — sur le lapin
HOAR et Coll. en 1961 — sur le cobaye

Administré à la rate gravide, le Bleu de Trypan entraîne chez les fœtus survivants des hydrocéphalies, spina bifida et atteintes de l'œil.

La **Caféine** se révèle tératogène dans certaines conditions : NISHIMURA et NAKAI (1960) en injectant la dose maxima tolérable par voie intra-péritonéale, ont obtenu 18 à 43 % de malformations chez la souris.

La **Quinine** a fait l'objet de travaux expérimentaux sur la rate de NEUWIELER et Coll. (1963) : à doses massives, elle est responsable de dysplasies crâniennes.

Dans ce même groupe de substances, on retrouve sur le plan expérimental des potentialités tératogènes, au même titre que les hypoglycémiants de synthèse, dans le **Chlorhydrate d'Imipramine** (spécialisé sous le nom de Tofranil). Ce produit a été testé par ROBSON sur le lapin : il injecte 5 à 30 mg/kg d'Imipramine (équivalence humaine : 300 mg à 1 800 g — Dose thérapeutique humaine maxima : 75 mg) à raison d'une injection sous-cutanée par jour pendant les 2 ou 3 premières semaines de la gestation. Sur les 12 animaux traités, les fœtus de 7 femelles furent plus ou moins atteints, et 3 fœtus présentaient des déformations importantes :

1 encéphalocèle marqué,
1 spina bifida avec absence de développement du palais.

Antipyrine, Alcool éthylique et **Ether** figurent également parmi les facteurs tératogènes expérimentaux.

L'Aspirine elle-même, à très fortes doses, s'est révélée capable de provoquer l'éclosion de malformations chez l'animal (WARKANY et Coll. — 1959).

Enfin, parmi les substances minérales utilisées en thérapeutique, le Plomb, le Mercure et le Strontium se sont montrés tératogènes chez l'animal.

Ainsi, le **Mercure** est responsable d'avortements et aussi d'anomalies du système nerveux (MURAKAMI et Coll. — 1955) sur le plan expérimental chez la souris. Chez le rat (MIYOSHI — 1959).

Le **Plomb** a été testé chez la souris par MURAKAMI 1954 qui a constaté que ce produit était responsable d'accidents graves avec éclosion d'anomalies fœtales.

Le **Strontium** se révèle aussi tératogène, dans les travaux de FUJINO — 1959 AKENA — 1959).

Considérons maintenant le groupe des *substances antibiotiques* : certains antibiotiques se comportent en expérimentation de la même façon que les hypoglycémiants de synthèse :

Ainsi FILIPPI et Coll. (1957) ont obtenu chez le rat des malformations congénitales par administration dans certaines conditions expérimentales de *Pénicilline.*

Celle-ci figure parmi les corps tératogènes cités dans le rapport de MILLEN, qui étudie essentiellement les malformations des membres observées chez l'animal (rat, souris, hamster) à la suite de divers traitements comprenant, outre la Pénicilline, la *Tétracycline* et la *Streptomycine.* (Proceedings of the European Society for the study of Drugs Toxicity — Symposium tenu à Paris — Janvier 1963).

BELEVANDER et Coll. (Developmental Biology — 2 — 1960 — p. 198) expérimentant sur le poussin, ont observé, après injection de tétracycline dans l'œuf un retard de croissance, et, chez le rat, des anomalies de squelette. FILIPPI et Coll. (Minerva Chirurgical) (1957) ont décrit de graves malformations des membres.

Parmi les Neuroleptiques, certains produits donnent, au même titre que les S.H. des anomalies fœtales chez l'animal de Laboratoire.

Ainsi, **la Chlorpromazine** peut troubler les derniers stades de la gestation après une seule injection de 20 mg/kg au début de la gestation (BOUET, NITTI, 1959) ROUX en 1959, chez le rat, constate que cette substance entraîne quelques malformations portant sur le système nerveux et le palais.

La **Prochlorpémazine** donne chez le rat un assez grand nombre de malformations : fente du palais, crânis rachischisis, monstres doubles. (A. GIROUD, et H. TUCHMANN-DUPLESSIS — 1962).

La Lévopromazine aurait donné quelques ectopies rénales (ROUX, GIROUX et Coll. 1962).

Enfin, le **Glutéthimide** (*) a fait l'objet des travaux expérimentaux, sur le rat de :

MC COLL (J.D.) et Coll. (1963)
TUCHMANN-DUPLESSIS et Coll.
NEUWEILER et Coll. au cours de la même année.

Dans les expériences de MC COLL, des groupes de 15 à 20 rats Sprague Dawley on été placés sous des régimes contenant 0,4 % de Gluthétimide, c'est-à-dire pour une nourriture quotidienne de 20 g en moyenne, 0,08 g de Gluthétimide soit 24 g à l'échelle humaine.
La mortalité fœtale a été de 18 %.
Des malformations ont été observées sur 4 des 17 animaux survivants.

Tous ces faits expérimentaux si nombreux sont en contradiction absolue avec la clinique et l'observation : aucun des médicaments cités jusqu'à présent ne s'est révélé tératogène chez la femme.

(*) Doridène.

Le *groupe des antitumoraux* comprend des médicaments dont le rôle tératogène a pu être prouvé expérimentalement.

- *Parmi les antitumoraux « cytostatiques »* (qui groupent les antifoliques, les antiglutamiques, les anti-purines et anti-métaboliques généraux.

L'acide X méthyl folique (antifolique) s'est révélé tératogène chez le rat : NELSON et Coll. (1955) ont montré que ce produit était responsable de malformations des systèmes nerveux cardio-vasculaire, urinaire et squelettique.

L'aminoptérine (antifolique) entraîne, à forte dose, chez le rat et le chat, anencéphalie, méningocèle, pied-bot (EVANS 1951).

Azasérine — **Cholo-6-purine** et **6-Mercapto-purine** (antipurines) sont responsables chez le rat de brides amniotiques (TUCHMANN-DULPESSIS — 1959). — (MURPHY — KARNOFSKY 1956).

L'actinomycine D (anti-métabolique général) entraîne chez le rat et le lapin des anomalies oculaires et 50 % de malformations graves portant sur le système nerveux et les viscères. (TUCHMANN-DUPLESSIS — MERCIER-PAROT 1958-59).

- *Parmi les antitumoraux « toxiques généraux »*

la Colchicine et
la Démécolcine
se sont révélées tératogènes chez le rat (TUCHMANN-DUPLESSIS — 1958).

3 — Indépendamment des doses utilisées, certains produits sont tératogènes pour l'animal et ne le sont pas pour l'homme.

D'autre part, la sensibilité aux agents tératogènes peut varier dans des proportions importantes, selon l'espèce envisagée : un cas remarquable est celui de l'embryon du rat, qui ne présente habituellement pas de malformations après traitement à la Thalidomide (GIROUD et TUCHMANN-DUPLESSIS) alors que la souris et le lapin en présentent.

De plus, l'expérience prouve qu'il y a de grosses différences dans les effets des produits utilisés *dans la même espèce*, selon les catégories d'animaux considérées : TUCHMANN-DUPLESSIS n'observe aucun trouble chez la rate traitée à la Thalidomide.

HEINE et KIRCHMAIR obtiennent des hydrocéphalies chez les embryons de rates traitées avec 8 mg/kg de Thalidomide.

Dans l'état actuel de nos connaissances, de telles particularités sont imprévisibles, et doivent susciter une grande prudence dans les conclusions en matière d'expérimentation.

4 — D'autres produits que les sulfonylurées, agissant sur le métabolisme des hydrates de carbone, ont aussi une action tératogène.

Nous avons vu déjà que les travaux de DE MEYER ont révélé l'action tératogène du *Galactose, du 2-déoxyglucose,* et du *fluoro-acétate.*

Mais nous voudrions attirer tout particulièrement l'attention sur l'*action tératogène possible de l'Insuline elle-même*, qui est un élément principal de régularisation du métabolisme des hydrates de carbone.

Le fait est bien connu. KRAKOFF (1960) n'a fait que confirmer certains travaux anciens, dont le premier remonte à 1932 : CORDA, par injections d'Insuline à des lapines gravides, provoquait des avortements et des retards de développement.

LANDAUER, en 1945, injecte de l'Insuline dans l'œuf de poulet fécondé : il obtient chez les embryons, de multiples malformations (anouries, micromélies, anomalies du bec), et conclut que ces fœtopathies sont en relation avec une baisse du taux du sucre sanguin de l'embryon.

MOSELEY (1947) obtient un effet tératogène chez le poulet par hypoglycémie insulinique. DU RAISWAMI (1950) par injection d'Insuline dans le suc embryonnaire du poulet, obtient des malformations du squelette et des globes oculaires : le siège des dystrophies variant suivant le moment de l'injection. Il a réalisé les mêmes expériences avec du sérum physiologique et n'a rien obtenu, ce qui indique, d'après lui, que l'état tératogène n'a pas été déterminé par le traumatisme des injections.

DE LICHTENSTEIN — GUEST et WARKANY obtiennent des malformations du squelette après injection de 6 à 8 unités d'Insuline à des rates blanches.

BUCHNER et CHOMETTE en 1956 travaillent sur des lapines gestantes : 20 à 22 U.I. injectées entre le 9^{e} et le 13^{e} jours entraînent de graves malformations encéphaliques (microcéphalies, encéphalocèles, microphtalmies, altération des voies optiques) et exstrophies cardiaques. Les auteurs concluent que l'hypoglycémie insulinique est donc une cause indiscutable de malformations embryonnaires.

Devant ce faisceau d'arguments expérimentaux, l'Insuline a pour elle le recul du temps, grâce auquel sa puissance d'action a été prouvée en clinique humaine.

Et malgré sa toxicité expérimentale, il ne viendrait à personne l'idée d'exclure ou de prohiber l'utilisation de l'Insuline pour équilibrer les diabètes gravidiques. *C'est même précisément depuis que l'Insuline est employée que non seulement la continuation de la gestation peut être obtenue, mais encore que le nombre de malformations a considérablement diminué.*

5 — L'insuffisance ou l'excès de certains facteurs vitaminiques et endocriniens ont une action tératogène.

Cette action tératogène dans certaines insuffisances doit être rapprochée de certaines actions tératogènes dans l'hypervitaminose expérimentale : hypervitaminose expérimentale A par exemple. C'est ainsi que :

L'*Avitaminose A* se traduit, du point de vue expérimental, par l'éclosion de malformations rénales, génitales et cardio-aortiques (WILSON et WARKANI 1948).

L'avitaminose B² : carence en Riboflavine — est responsable chez l'embryon d'anomalies de la face, des membres et du squelette (GIROUD et BOISSELOT 1947) : fente du palais et raccourcissement de la mandibule.

DE MEYER et Isaac MATHY ont observé, dans les portées de rats blancs carencés en Acide Pantothénique (avitaminose B5) des anomalies comparables à celles observées après traitement par le carbutamide. ROUX (1961) observe, par la même carence, exencéphalies, anophtalmies, et urohydronéphroses, avec malformations cardiaques.

Les *carences en acide folique* donnent des cœlosomies et ectocardies (GIROUD et LEFEBVRE — 1951) — (O. DELL).

L'avitaminose E est responsable expérimentalement de graves malformations : hydrocéphalies, hernies ombilicales, becs de lièvre, ectocardies et syndactylies (CHENG et Coll. 1957).

La carence en vitamine B 12 est susceptible d'entraîner chez l'animal l'éclosion d'hydrocéphalies (O. DELL et Coll. 1951).

Les facteurs endocriniens, quel que soit leur mécanisme d'action, peuvent, dans certaines conditions expérimentales, avoir une action tératogène.

La *CORTISONE*, par le fait qu'elle abaisse le seuil de la tolérance au Glucose chez le lapin, a été considérée par HOET comme responsable de désordres survenus dans la portée.

COURRIER ET COLONGE (1951) ont montré que l'administration de Cortisone à la lapine gestante, à la dose de 25 mg/j. à partir du 15e jour, était cause de malformations fœtales, divisions palatines en particulier.

De très nombreux auteurs ont retrouvé les mêmes faits expérimentaux chez la souris et le rat.

— FAINSTAT (1954) — FRASER et FAINSTAT (1951)
— FRASER — FAINSTAT et KALTER (1953)
— KALTER (1954)
— TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER PAROT (1957)
— VAN YPERSELLE DE STRIHON (1958)

Cette impression fâcheuse laissée par les travaux expérimentaux, a été infirmée en clinique : GUEGUEN rapporte 33 cas de femmes traitées pendant leur gestation à la Cortisone : les 33 enfants sont tous nés vivants et sans malformations congénitales apparentes.

Les mêmes conclusions que pour les S.H. s'imposent ici : *là aussi, les doses expérimentales de Cortisone avaient été considérablement plus élevées que celles données en clinique.*

Quelques facteurs endocriniens, jouant un rôle tératogène expérimental, méritent encore d'être mentionnés :

NISHIHARA et PRUDDEN ont montré que l'administration de *Benzoate d'Oestradiol* à la souris femelle gravide, provoquait chez les nouveaux-nés de nombreuses divisions de la voûte palatine.

Les préparations de *Post-Hypophyse* sont susceptibles de provoquer expérimentalement des accidents d'amputation des membres ou de nécrose des extrémités (JOST — 1951).

Enfin le *Glucagon*, hormone hyperglycémiante donnée à la rate à la dose de 300 mg/j. les 7e — 8e et 9e jours, entraîne des anomalies oculaires type glaucome.

Des doses de 400 à 500 mg/j. déterminent des microphtalmies et des torsions du squelette axial (TUCHMANN-DUPLESSIS).

Ainsi, au total, la plupart des hormones, des vitamines et des produits médicamentaux d'usage courant sont susceptibles, dans certaines conditions expérimentales, à doses très fortes notamment, de créer ou d'entraîner des malformations au même titre que les modificateurs du métabolisme hydrocarbone.

Les données de l'Observation en Clinique humaine

L'association Diabète et Grossesse était autrefois exceptionnelle. Devenue possible depuis quelques années grâce à l'Insuline, cette association n'est pas pour cela d'une grande fréquence : il est donc difficile de se faire une opinion sur l'action nocive des Hypoglycémiants de Synthèse sulfamidés, d'autant que leur utilisation est relativement récente et que les publications sont encore assez peu nombreuses à ce sujet.

Nous nous proposons d'exposer successivement :

— les observations relevées dans la littérature mondiale :

- étrangère d'abord,
- puis française,

— les deux observations qui nous ont été communiquées par Monsieur le Docteur CHIMENES,

— enfin, les observations relevées dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET.

A | OBSERVATIONS RELEVEES DANS LA LITTERATURE MONDIALE

1 — Observations publiées dans la littérature étrangère :

- SEIDLER et STOTTER ont publié l'observation suivante : il s'agit d'une femme âgée de 31 ans, et dont le diabète avait été mal équilibré au cours d'une première grossesse. En 1955, elle avait accouché d'un enfant mort-né.

Lors de sa seconde grossesse, elle a été traitée par le Tolbutamide jusqu'au 7e mois, puis par l'Insuline : une césarienne fut décidée à 8 mois 1/2 : extraction d'un enfant pesant 4,700 kg très œdématié, mais sans malformation apparente. A 18 mois, l'enfant paraissait tout à fait normal.

- MOSS, LAWTER et CANARY font également état de deux grossesses menées à terme avec naissance d'enfants vivants, chez des diabétiques ayant poursuivi le Tolbutamide jusqu'à la fin de la gestation : il s'agit dans ces deux cas d'enfants normaux.

- LASS rapporte le cas d'une diabétique enceinte, qui avait prix régulièrement 1,50 g de Carbutamide par jour jusqu'à la 30e semaine.

  Une pneumopathie aiguë intercurrente déclanche alors une poussée d'acido-cétose grave qui impose l'hospitalisation d'urgence et le recours à l'Insuline : quelques heures après, la malade accouche d'un enfant mort-né bien conformé.

  L'auteur déclare qu'il est difficile d'attribuer cette mort au traitement.

- SUGAR cite le cas d 'une diabétique équilibrée par la Carbutamide durant toute sa grossesse et qui mit au monde un enfant à terme, en parfaite constitution.

- MALINS a, lui aussi, observé une diabétique ayant poursuivi le Tolbutamide jusqu'à la 36e semaine : une césarienne est alors pratiquée : l'enfant est normal.

- EL BADRY rapporte un cas identique avec même dénouement heureux, à la suite du même traitement au Tolbutamide.

- GHANEM en Egypte rapporte les observations de 17 grossesses chez des diabétiques équilibrées par le Carbutamide et le Tolbutamide.
  Il y eut 15 enfants vivants sans malformations, un fœtus macéré, et une mort au cours du travail, chez une femme porteuse d'un placenta praevia. Pas de malformations non plus dans ces deux derniers cas.

  Il existe une publication isolée de malformation chez un enfant dont la mère avait reçu des sulfamides hypoglycémiants pendant sa grossesse :

- LARSSON et STERKI rapportent le cas suivant : il s'agit d'un diabète léger, équilibré par 0,50 g prodie de Tolbutamide.
  Lors de la grossesse, le traitement est poursuivi et, à 6 semaines du terme, se produit un déclenchement spontané du travail : accouchement d'un enfant de 1 100 g présentant de nombreuses malformations : pieds, mains avec syndactylies et absence d'un doigt, hydrocéphalie, absence de l'hémidiaphragme gauche, dextrocardie et agénésie du septum. Il est cependant à noter que les yeux et les nerfs optiques (siège habituel des malformations expérimentales) étaient normaux.

- JACKSON et Coll. au Natal où le traitement par injection est souvent difficile à réaliser du fait des conditions sociales, présentent une série de 40 grossesses chez 37 femmes diabétiques traitées depuis 1957 par Chlorpropamide pour certaines, par Tolbutamide pour les autres.

  Les résultats sont les suivants :

  — Tolbutamide ..... 77 % de succès — 23 % d'échecs
  — Chlorpropamide ..... 35 % de succès — 65 % d'échecs

  Les 40 grossesses ont donné 21 enfants vivants et normaux et 19 « échecs ».

Ces 19 échecs sont constitués par :
2 morts et macérés, 1 enfant anormal, 8 morts-nés, 1 mort pendant le travail, 7 morts néo-natales.

- DOLGER, BOOKMAN et NECHEMIAS — Sur 52 grossesses traitées par le Tolbutamide avec accouchement provoqué à la 36e semaine, ont une mortalité de 7,7 % et une seule malformation.

Ces 52 femmes ont donné naissance à 47 enfants vivants et normaux. Il y a donc 5 « échecs » répartis ainsi :
2 morts-nés, 2 morts néo-natales, 1 malformation.

Nous préciserons ici que, dans ces 52 observations de DOLGER et Coll., 10 femmes en fait étaient des diabétiques confirmées, les 42 autres représentent des états prédiabétiques, mis en évidence par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée et par le test nouveau au Tolbutamide Intra-veineux.

Ces 42 cas, considérés comme diabète par les auteurs, du fait de la posivité du test (glycémie > 120, 2 heures après l'administration de sucre dans l'épreuve d'hyperglycémie provoquée) ont néanmoins été traitées par le Tolbutamide durant toute leur grossesse, avec un contrôle constant de la glycosurie et de l'hyperglycémie, ayant entraîné la nécessité d'augmenter les doses de Tolbutamide dans les derniers mois de la grossesse.

Nous pensons qu'il y a lieu, dans ces conditions, d'en tenir compte dans la statistique, les données expérimentales restant les mêmes :
— Diabète + Tolbutamide ou :
— Prédiabète + Tolbutamide, dans la production des malformations.

Le cas malformé signalé par DOLGER ne nous est pas en effet précisé comme appartenant aux 10 diabétiques avérés ou aux 42 femmes présentant une hyperglycémie provoquée.

2 — Observations présentées dans la littérature Française :

Une observation caractéristique est celle de :

- GUILLON, LEROUX et MAZERON

Madame C... née en 1931, présente en 1954 un diabète découvert à l'occasion d'un prurit vulvaire.

L'indocilité de la malade, qui refuse l'insuline après sa première hospitalisation de 5 jours, explique la glycémie oscillante entre 2,80 g et 3,35 g.

Novembre 1956, devant l'obstination de la malade à avoir un traitement oral, une tentative de traitement aux sulfamides nécessite une nouvelle hospitalisation au cours de laquelle le Tolbutamide est administré à la dose de 6 comprimés par jour. Le traitement sera poursuivi à sa sortie à la dose de 3, puis 2 comprimés par jour. De sorte que, fin novembre 1957, *la malade devenant enceinte, va continuer à prendre du Tolbutamide pendant plus de 7 mois de sa grossesse.* Car elle n'est revue qu'en juillet 1958, alors enceinte de 7 mois 1/2. L'insuline

est alors acceptée par la malade. La grossesse évolue normalement jusqu'à l'accouchement, le 18/8/58 (3 semaines avant terme) d'un garçon pesant 3,700 kg et ne présentant aucune malformation apparente.

La malade a d'ailleurs, immédiatement après son accouchement, repris son traitement au Tolbutamide.

L'enfant s'est développé tout à fait normalement, et, à l'âge de 20 mois, ne présentait toujours aucune malformation.

Dans une communication présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 2 février 1962,

- MM. DEROT, CATELLIER, PRUNIER et TUTIN, exposant 2 observations de femme diabétiques enceintes traitées aux sulfamides hypoglycémiants :

— La première malade, Mme P... a 36 ans. Elle a subi en 1956 une myomectomie après métrorragies récidivantes résistant au traitement par androgènes. Elle était traitée pour stérilité depuis 1950.
Janvier 1959, fatigue et polydipsie pour découvrir le diabète qu'on équilibre parfaitement avec 0,50 g de BZ 55 et un régime de 180 g de glucides. Glycémie normale ou subnormale et glycosurie néant pendant les années 1959 et 1960.

DR : 12 juillet 1960 ; la malade est revue au cours du mois de septembre : la grossesse est confirmée, mais la malade continue de prendre 0,50 g de BZ 55 ce qui lui permet de maintenir sa glycémie à 1,33 g. La glycosurie est pratiquement nulle. « On décide cependant, pour des motifs théoriques, d'arrêter les sulfamides et d'instituer un traitement par l'insuline ».

Donc, le 29 septembre 1960, soit au terme de 2 mois, le Glucidoral est arrêté. L'Insuline le remplace à la dose de 24 U retard d'abord, puis 40 en fin de grossesse. L'évolution de la grossesse, suivie par le Professeur MERGER, est normale.

La césarienne pratiquée, au terme de 8 mois, le 28 mars 1961, par le Professeur MERGER, permet l'extraction d'un enfant vivant, pesant 3,270 kg, et ne présentant aucune malformation. La croissance fut normale, le développement psycho-moteur strictement normal.

La médication insulinique fut arrêtée au bout de 15 jours.

Deux semaines plus tard, la malade est remise au Glucidoral 2 comprimés/jour devant la réapparition de la Glycosurie et une glycémie à 3 g.

En conclusion : « Diabétique enceinte soumise pendant les deux premiers mois de sa grossesse (période malformative par exellence) à un traitement par le BZ 55. Aucune malformation chez l'enfant né vivant et actuellement en excellente santé ».

— **2e Observation** — Mme N... née le 1er octobre 1919 — Ses antécédants obstétricaux sont chargés : la malade a été 11 fois enceinte, avec deux fausses-couches.

Neuf enfants sont nés vivants sans malformations. Les poids de naissance ont toujours été élevés. Le diabète est découvert au début de 1958 devant une polydipsie, une polyphagie

et un amaigrissement. Un traitement par 4 comprimés de Dolipol pro die permet une bonne équilibration de ce diabète : la glycémie oscille entre 1,30 et 2 g. La glycosurie est modérée. Il n'y a jamais d'acétone.

Le 3 février 1959, Mme N... vient consulter à la clinique des maladies de la Nutrition de l'Hôtel Dieu, pour asthénie, polydipsie et œdème des chevilles d'apparition récente. C'est alors qu'on découvre une grossesse de 6 mois. La malade avait pris jusqu'à ce moment 4 comprimés/jour de Dolipol 860.

L'examen obstétrical est normal. T.A. à 12-7 ECG et FO normaux; les chevilles sont le siège d'un œdème mou prenant le godet.

Urines : Albumine : 0
Acétone : 0
Sucre : 118 g/24 h
Diurèse : 4 litres
Glycémie : 1,57 g/l
Poids : 89 kg

On remplace immédiatement le Dolipol par l'Insuline-Retard : 18 unités

Le 7 mars on trouve 1,21 g de sucre/l de sang,
la glycosurie est tombée à 16 g/24 h,
la diurèse à 1,250 litres.

Un régime amaigrissant et hyposodé est institué en même temps que de petites cures de diurétiques. Urée = 0,25 l — Le sédiment urinaire est normal.

La grossesse se poursuit sans incident. Et malgré une persistance des œdèmes des chevilles, atteignant les cuisses et la paroi abdominale, tous les examens de laboratoire sont subnormaux; les éliminations hormonales ne révèlent pas d'insuffisance placentaire.

Le 21 mai 1959 la malade accouche spontanément d'une fille pesant 4,400 kg, respirant immédiatement, non cyanosée. Le placenta est normal. L'enfant ne présente aucune malformation apparente.

Depuis, cette enfant a eu une croissance normale et est actuellement en parfaite santé.

Les auteurs résument cette observation :

« En conclusion, chez une obèse diabétique, prise quotidienne pendant les 6 premiers mois d'une grossesse de 4 comprimés de D. 860. Malgré ce traitement, qui fut arrêté dès que la malade vint nous consulter et remplacé par l'Insuline, naissance d'un enfant vivant, sans malformation, au terme de 8 mois 1/2. Le poids de naissance était nettement trop élevé, compte tenu de l'âge de la grossesse. L'enfant a été d'un élevage facile. A noter que le diabète de cette obèse était bien équilibré par le Dolipol, sauf au cours du 6e mois de la grossesse, où est apparue une forte glycosurie (plus de 100 g) sans acétonurie, malgré une glycémie à jeun de 1,50 g/l. »

- RIVIERE publie deux observations : *la première* celle de Mme M... 7e geste de 34 ans, traitée au cours de sa grossesse par le Tolbutamide (6 comprimés/j., puis 4) jusqu'au 8e mois 1/2, puis par l'Insuline. Une césarienne est pratiquée à 8 mois 1/2 permettant l'extraction d'un enfant vivant de 3,450 kg, cyanosé, vite ranimé.
  Dans le 2e cas, le Tolbutamide est administré à Mme G... 5e geste de 39 ans, pendant 7 mois 1/2 de grossesse à la dose de 1 comprimé par jour avec un régime de restriction glucidique jusqu'à 6 mois, puis 2 comprimés/j.... jusqu'à l'accouchement spontané avec expulsion d'un macéré de 3,700 kg.
  Dans les deux cas, il n'y avait pas de malformation apparente.

- LACOMME a signalé l'observation d'une malade diabétique qui avait été traitée par des sulfamides hypoglycémiants avant et pendant toute sa grossesse. La glycémie paraît avoir été toujours bien équilibrée, autour de 0,85 g. A certains moments, elle penchait un peu vers l'hypoglycémie. Et M. LACOMME écrit : « Or, cette femme arrivée vers le 7e mois a vu mourir son fœtus dans un syndrome d'hydramnios rapidement progressif, ce qui ne signifie pas naturellement que ce sont les sulfamides hypoglycémiants qui sont la cause de cet accident ». Le fœtus est né très macéré, mais on n'a pas constaté de malformation ».

- STERNE et LAVIEUVILLE par une enquête menée sur plus de 100 000 accouchements. ont réuni 36 cas de diabétiques enceintes traitées pendant leur grossesse par des antidiabétiques oraux sulfamides ou biguanides :
  Les 5 cas traités au Glucophage ont donné 4 enfants vivants et normaux et 1 enfant mort 24 h après la naissance et d'apparence normale.
  Parmi les 31 cas restants soumis aux sulfamides, figurent 7 observations relevées dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET. Signalons que 6 seulement de ces observations seront retrouvées plus loin. Nous n'avons pas cru devoir tenir compte de la 7e qui s'est terminée par la naissance d'un enfant bien portant et bien formé, mais que nous n'avons pas pu suivre nous-mêmes.

  Dans les 36 cas publiés par Sterne, aucune malformation n'a été notée chez les enfants et la mortalité fœtale ne s'avère pas supérieure à celle des femmes traitées à l'Insuline, Nous mentionnerons ici quelques-unes des observations fournies par les médecins qui ont bien voulu répondre à l'enquête de M. STERNE et Mme LAVIEUVILLE, enquête qui a couvert tout le territoire, et plus particulièrement la région parisienne.

1/ Observation du Dr Duthoit (Roubaix)

Mme V... — 42 ans

1re grossesse : 1 fille — normale en 1944
2e grossesse : 1 fille décédée à la naissance en 1953 aurait été d'un gros poids
3e grossesse : 1 garçon décédé à la naissance en 1954 (Hydramnios : enfant mort)

Le diabète est découvert à cette date, mais la femme n'est revue par le Dr DUTHOIT qu'au cours de la 4e grossesse, en 1957, à 7 mois : les examens biologiques prescrits ne sont pas effectués, car la malade accouche 48 heures plus tard d'un enfant de 2 100 g décédé une heure plus tard.

L'accoucheur ne revoit sa malade négligente qu'en 1959, alors qu'elle est enceinte de 6 mois (5e grossesse) avec une vulvo-vaginite mycosique — TA : 17-7 Glycosurie : 14,5 g/l.

Il s'agit d'un diabète avec acidose. Le Docteur DUTHOIT prescrit un régime strict et de l'Insuline : la femme accouche à 8 mois d'un enfant vivant de 3,510 kg.

Après cette grossesse un tant soit peu traitée, la malade se fait suivre par son médecin traitant, et ce n'est que deux ans plus tard, en 1961, qu'elle consulte à nouveau son accoucheur, alors enceinte de 7 mois (6e grossesse) et équilibrée par son médecin traitant par Insuline 20 U retard le matin

15 U retard le soir

et Glucophage : 2 midi et soir.

Et le Docteur DUTHOIT apprend que, pendant les trois premiers mois de sa grossesse cette femme avait pris 3 comprimés par jour de Tolbutamide.

L'accouchement se fait à 8 mois par le siège : c'est un enfant de 3 kg apparemment normal dont on note à la naissance l'hyperreflectivité et un Moro très vif.

2 / Observation du Docteur Giraud — (Saintes, Charente-Maritime)

Mme G... — 39 ans

Trois enfants — accouchements normaux avant 1951

Première consultation à cette époque pour grossesse de 4 mois : ce sera un œuf mort évacué spontanément.

Deuxième consultation 7/11/52 : accouchement prévu pour mi-mai 1953, et le 22 mai 1953 naissance d'un enfant mort et macéré. Tous les examens biologiques sont négatifs à ce moment.

Le diabète est diagnostiqué en 1959.

La femme est revue le 5/8/61 = DR 30 juin.

La Glycémie est à 1,67 g.

La glycosurie à 7,10 g la TA à 12-6.

Et elle est traitée jusqu'à la fin de sa grossesse (pas par l'accoucheur) par 2 comprimés de Carbutamide par jour.

L'accouchement a lieu le 25 mars 1962. C'est un garçon de 4,480 kg, qui ne présente aucune malformation, et s'élèvera sans histoire. (A signaler un volumineux hydramnios en fin de grossesse).

3 / Observation du Docteur Briand de Montargis

Il s'agit d'une femme de 22 ans, présentant un diabète cétosique, traitée pendant les 5 premiers mois de sa grossesse par 2 comprimés de Carbutamide.

Un état de précoma diabétique nécessite son hospitalisation au 5e mois : les examens biologiques révèlent une glycémie à 3, 20 g avec acétonurie, une réserve alcaline à 21 volumes.

La malade sera finalement équilibrée ensuite par l'insuline ordinaire, puis retard. Elle accouchera spontanément à 8 mois d'une fille de 3,500 kg sans malformations. Les suites de couches sont normales. L'enfant est normale, revue plusieurs fois, se développant bien.

4 / Observations du Docteur TEITELBAUM - (Hôpital St-Joseph — MARSEILLE)

Observation due à l'obligeance du Professeur SIMONIN.

Madame A... 24 ans, consulte en novembre 1955 pour prise de poids consécutive à des soucis familiaux et syndrôme aménorrhée-métrorragies par périodes.

L'examen montre une obésité androïde chez cette femme qui mesure 1,59 m et pèse 74 kg. Pas de vergetures — Acné — Hypertrichose strictement limitée à la lèvre supérieure. L'amaigrissement est assez facilement obtenu.

Madame A... consulte à nouveau en 1960 pour grossesse de 3 mois et diabète. Le poids est à 79,500 kg. L'hypertrichose s'est accusée et intéresse la lèvre supérieure, le menton, les membres de l'abdomen.

Le poids est ramené à 74 kg et les examens montrent : 17 CS. 14,5 mg

Cycle glycémique : 0,78 à jeun
0,88 à 11 h
0,80 à 16 h

Urines : Albumine : 0,26 — Sucre : 0.

Le 5/12/1960, la malade enceinte de 5 mois pèse 74,800 kg. A ce moment, les examens montrent : Albuminurie : 0. Une glycosurie à 6,8 % soit 12,7 par 24 h. *On prescrit* 1/4 *de comprimé Diabinèse par jour, qui sera continué jusqu'à l'accouchement.* Le 30 mars 1961, le Docteur RADULESCO qui pratique l'accouchement, extrait un garçon de 3,500 kg bien constitué. Délivrance spontanée, mais avec hémorragie ayant nécessité un tamponnement.

Nous exposerons enfin l'observation de Madame le Docteur LELIEVRE (Melun) fournie à l'enquête du Docteur STERNE.

5 / Observation de Madame le Docteur Lelièvre (de l'Hôpital mixte de Melun)

Il s'agit d'une diabétique ancienne, multipare, bien connue et bien surveillée, régulièrement traitée par des antidiabétiques oraux, qui maintenaient une glycémie sensiblement normale.

Cette observation est particulièrement intéressante, car cette femme avait accouché en 1957 et 1960 d'enfants pesant respectivement 4,710 kg et 3,700 kg mort-nés et macérés. Très peu de temps après, un dépistage systématique permit de reconnaître un diabète *qui fut alors constamment traité par le Glucidoral.*

Mme M... a accouché à 7 mois 1/2, le 15 décembre 1961, d'une fille pesant 2,800 kg avec hydramnios modéré d'allure chronique. Cette enfant a présenté à la naissance un syndrome hémorragique : petite hémorragie méningée modérée, divers hématomes sous-cutanés, *aucune malformation.* L'amélioration a été rapide, la croissance normale. "*Les prises de Glucidoral avaient été constantes pendant toute la durée de cette grossesse.*"

Au terme de leur enquête, M. STERNE et Mme LAVIEUVILLE écrivent : « L'ensemble de nos observations n'apporte aucune confirmation à un effet fâcheux possible des antidiabétiques oraux au cours de la grossesse... Il n'y a pas lieu d'affoler une mère diabétique traitée per os pendant les premiers mois de sa grossesse sur l'état futur de son enfant ».

B | NOUS RAPPORTERONS ICI LES 2 OBSERVATIONS QUE NOUS DEVONS A L'OBLIGEANCE DU Dr CHIMENES (service du Professeur Klotz de l'hôpital Beaujon)

1re Observation :

Madame R..., âgée de 33 ans, monitrice d'enseignement ménager, entre dans le Service le 4/11/1959, adressée par le Professeur RAVINA, pour équilibrer le diabète de cette dame, alors enceinte de 2 mois 1/2.

Ce diabète a été découvert en 1952, à l'âge de 26 ans. La malade est traitée initialement pendant 2 ans à l'Insuline avec régime. Puis une injection quotidienne d'NPH est régulièrement faite jusqu'en 1957. La glycémie est passée d'octobre 1955 à avril 1957, de 1,12 g/l à 2,10 g/l, la glycosurie de 39,06 g % à 70,41 g %.

En 1957, la malade change de ville et de médecin. Son nouveau médecin lui conseille d'essayer le Dolipol.

Et, du jour au lendemain, suppression totale de l'NPH, remplacé par 6 comprimés de Tolbutamide par jour.

Le régime est mal suivi, et la malade n'a pas cessé de maigrir depuis 1952 (passant de 63 kg en 1949 à 48 kg en 1959).

Donc, on a affaire à un diabète juvénile, mal équilibré et avec un régime mal suivi.

Antécédants personnels : Insuffisance thyroïdienne à 16 ans, traitée par extraits thyroïdiens.

Antécédants familiaux : l'arrière-grand-mère maternelle et l'une de ses filles étaient diabétiques.

La 1re grossesse survient — D.R. 12 août 1959 — la malade est toujours sous Tolbutamide. Arrivant dans le service le 4 novembre 1959, *elle aura donc pris du Dolipol pendant les 2 premiers mois 1/2 de sa grossesse.*

Dès son entrée dans le service, la malade est mise à 14 NPH et 12 IPZ. Puis la grossesse est suivie par le Pr. RAVINA. Celle-ci se déroule normalement jusqu'à la césarienne que pratique M. RAVINA le 14 avril 1960 : extraction d'un enfant infiltré de 2,900 kg, sans malformations, au terme de 7 mois et 3 semaines.

2e Observation :

Mme B... née le 21/11/1926

Le diabète est découvert en août 1937, alors que la malade est âgée de 11 ans, après un traumatisme crânien survenu en juillet 1937.

Il n'y a pas d'antécédants familiaux diabétiques chez cette malade.

— Antécédants personnels : Tuberculose pulmonaire en 1955.

— Antécédants obstétricaux : en 1954, fausse-couche de 3 mois 1/2,
en 1955, la malade accouche d'un enfant mort-né à 8 mois, de 3 500 g avec hydramnios,
en 1956, fausse-couche de 2 mois.

Pendant toute cette période, la malade est traitée par l'Insuline.

En 1959, lorsque survient la 4e grossesse, la malade qui est toujours sous Insuline, reçoit du BZ 55 (doses et date d'administration du médicament non précisées). Cette grossesse nécessite de plus une équilibration par un traitement hormonal.

Mme B... accouchera d'un enfant mort-né à 7 mois, de 3 200 g avec hydramnios et malfaçons.

En décembre 1957, un bilan complet est établi, montrant en particulier au F.O. une rétinite ++. Du point de vue rénal, bilan limite.

M. CHIMENES déconseille toute grossesse chez cette femme, et continue l'Insuline seule. Juillet 1960 : la malade est revue par le Dr CHIMENES : DR : 8 mai 1960 : 5e grossesse suivie de très près.

En août 1960 : oreillons en cours de grossesse.

Le 22 décembre 1960, une césarienne pratiquée à 7 mois 1/2 extrait un enfant de 3 kg mort 48 h après.

Décembre 1962 : DR : 21/6/62 : 6e grossesse.

Césarienne le 27/2/63 : enfant de 3,900 kg vivant.

Il est indéniable qu'il est difficile de tirer, de cette dernière observation, une conclusion valable, et d'attribuer ce cas de malformation aux sulfamides, d'autant plus que cette femme avait eu antérieurement un mort-né, et plus tard un autre enfant mort malgré l'Insuline administrée seule et rigoureusement.

Nous ferons remarquer par ailleurs que cette grossesse ayant abouti à un enfant malformé, avait nécessité un traitement hormonal, et était compromise non seulement par cette insuffisance hormonale, mais encore par l'hydramnios.

Nous n'avons en outre aucune précision sur les doses, les dates et mode d'administration du Carbutamide au cours de la grossesse.

Dans ces conditions, il est impossible d'incriminer le sulfamide hypoglycémiant dans la genèse de cette malformation, alors qu'il existe 4 autres facteurs surajoutés : l'hydramnios, le diabète, l'insuline, et l'insuffisance hormonale, qui peuvent être responsables.

Pour ces raisons, et avec l'approbation de M. le Dr CHIMENES, nous n'avons pas cru devoir tenir compte de cette observation dans notre statistique.

C | OBSERVATIONS RELEVEES DANS LE SERVICE DE NOTRE MAITRE Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET

Depuis ces dernières années, plus de 120 cas de gestation chez les diabétiques ont pu être observés et suivis du début à la fin de la grossesse.

Monsieur le Professeur GRASSET et Monsieur le Docteur SARFATI insistent sur le fait que la très grande majorité de ces cas concerne des diabètes particulièrement graves :

parmi ces cas relevées, HUIT femmes avaient pris des antidiabétiques oraux pendant leur grossesse.

Deux diabétiques ont été traitées, dès le début de la gestation par le Dimethyl-Biguanide. Les six autres avaient reçu des Sulfonylurées (Carbutamide ou Tolbutamide) au cours de leur grossesse.

a — Les deux diabétiques traitées dès le début de leur gestation par le diméthylbiguanide ont donné naissance, l'une à un enfant vivant (décédé 24 heures après la naissance) l'autre à un mort-né et macéré. Aucun de ces enfants ne présentait de malformation. Il s'agissait de diabètes graves.

b — Observations de 6 femmes diabétiques enceintes qui ont été traitées par des sulfamides hypoglycémiants (Carbutamide ou Tolbutamide)

● *Deux traitements tardifs* furent suivis du 6e mois à l'accouchement :

1° Mme L... P. née en 1925, est reconnue diabétique en septembre 1959 a lorsqu'elle est enceinte de 6 mois.

Antécédants obstétricaux : en 1957 : Forceps à terme sur siège - Fille de 4 200 g décédée pendant l'accouchement,
en 1958 : fausse-couche spontanée de 3 mois
en mars 1959 : dernières règles normales : 3e grossesse.

Le diabète est découvert en septembre, et du 5 au 20 septembre, la malade reçoit 1/2 comprimé matin et soir de Glucidoral, en suivant un régime sévère. Le 20 septembre : la Glycémie : 1,49 g. Le traitement au Glucidoral n'est plus suivi pendant 1 mois. Il n'est repris que le 19 octobre, et poursuivi jusqu'au 24 octobre. Puis du 24 octobre jusqu'au 7 novembre, la malade reçoit un comprimé par jour de Dolipol. Enfin, du 7 au 14 novembre, 1 comprimé de Glucidoral. Le 14 novembre, la glycémie à 0,42 fait arrêter le traitement. Le régime est respecté pendant les trois derniers mois de la grossesse.

La malade accouche sous Insuline, le 24 novembre 1959 : on fait une application de Forceps Suzor pour modification des B d c. Il naît un garçon vivant de 3 500 g normal, criant aussitôt. Délivrance artificielle. Le 24 novembre : glycémie : 1 g
Le 26 novembre : glycémie : 0,99 g

Signalons qu'une insuffisance hormonale globale sévère fut découverte au 8e mois et traitée par Distilbène : 100 mg/j. Lutogyl : 50 mg/j.

2° Mme L... J.

Dernières règles : 4 mai 1956. C'est au 6e mois de cette grossesse (albuminurique avec hypertension) que le diabète est découvert.

C'est donc en novembre 1956 seulement que Mme L. est traitée : elle reçoit 6 comprimés par jour de Tolbutamide, et suit un régime.

Pas de notions de dosages hormonaux pratiqués. Le 21 janvier 1957, l'accouchement naturel à 8 mois donne naissance à une fille vivante pesant 3 380 g (siège décomplété) criant après désobstruction : elle ne présente aucune malformation.

● *Quatre traitements précoces* correspondaient à la poursuite d'un traitement équilibrant un diabète léger et institué bien avant la grossesse.

1° Mme P... R. née en 1918

Diabète découvert en 1955, traité à la Martinique.

Antécédants héréditaires : mère diabétique.

Antécédants obstétricaux : Mme P... a eu 9 grossesses : 6 enfants vivants, qui étaient tous gros à la naissance.

3 morts : 1 prématuré de 7 mois
1 mort à 9 mois d'une maladie intercurrente
1 fausse-couche de 4 mois.

Depuis mars 1956, le diabète est stabilisé à Tananarive pendant 1 an avec 5 unités d'Insuline-retard par jour et un régime. En mars 1956, la glycémie était de 4 g %.

Novembre 1957 : dernières règles normales : 10e grossesse.

Mme P. vient en France en Juillet 1958, *alors enceinte de 7 mois : elle arrive à Paris avec traitement suivant : 2 × 5 u.I.O. + 2 g Glucidoral.*

Le 25 août 1958, la Glycémie est à 1 g 15 %.

Après le 7e mois, la malade est mise à l'Insuline ordinaire *seule*.

Une césarienne systématique près terme est pratiquée ce jour : on extrait une fille vivante de 3 940 g criant après 30 secondes de soins. L'enfant est normale. Après l'intervention, la glycémie est à 1,61 g/%.

2° Mme P... G.

Diabète découvert en 1946. En janvier 1957 : avortement spontané.

Cette malade prend 2 comprimés par jour de *Carbutamide jusqu'au 6e mois* avec 80 U.I. d'insuline ordinaire.

Puis, le traitement est remplacé par 30 U. d'IPZ par jour jusqu'à la césarienne pratiquée le 29 septembre 1958, permettant d'obtenir un enfant vivant pesant 2 780 g. Cet enfant ne présente aucune malformation.

3° Mme M... née en 1933

A partir de l'âge de 12 ans, se développe une obésité. Et à 25 ans, la malade pèse 125 kilos.

En janvier 1958, une polydipsie fait découvrir le diabète et la malade est mise alors à 2 comprimés par jour de Glucidoral.

Octobre 1958 : dernières règles normales : 1re grossesse.

Le Carbutamide sera poursuivi pendant les trois premiers mois de la gestation.

Toutefois, le traitement insulinique est institué dès le mois de novembre par M. UHRY. Par ailleurs, la malade reçoit du Distilbène, 15 mg/j. pendant les 7 premiers mois, ainsi que 25 mg de Lutogyl du 6 au 15 juin.

Les glycémies relevées sont : le 2/12/58 : 2 g
le 29/ 4/59 : 1,37 g
le 6/ 6/60 : 0,70 g.

Le 17 juin 1959, une césarienne est pratiquée à la 36e semaine : une fille de 3 200 g naît vivante et normale, criant aussitôt.

Le 18 juin 1959 : Glycémie : 0,92 g. Le 25 juin : Glycémie : 1,20 g.

4o Mme D... née en 1936

Diabète découvert en 1959.

De 1959 à octobre 1960, ce diabète sera traité par Glucophage, Diabinèse et IPZ. Les doses n'ont pu être précisées. Le régime est suivi correctement.

Dernières règles normales : 24 août 1960 : 1re grossesse.

Pendant les 4 premiers mois 1/2 de cette grossesse, le diabète est bien équilibré avec Diabinèse et Diaperos : 3 comprimés par jour.

A la 19e semaine, une poussée d'acido-cétose nécessite l'hospitalisation chez M. RAMBERT et la malade est mise à l'Insuline jusqu'à l'accouchement :

2 × 18 UI d'Insuline ordinaire
et 16 U DI 75 par jour.

A la 31e semaine, la glycémie est à 2,50 g et le traitement :

2 × 32 UI d'Insuline ordinaire
1 × 32 U. DI 75 par jour

Le 20/5/1961 la glycémie est à 2,05 g.
Le 6/6/1961 elle est à 1,70 g

Et le 8/6/1961 une césarienne pratiquée à la 36e semaine permet l'extraction d'un garçon vivant pesant 3 860 g criant aussitôt : il ne présente aucune malformation.

Nous consacrons dans le tableau ci-dessous l'ensemble des observations de femmes diabétiques enceintes traitées par les Sulfonylurées qui ont été relevées jusqu'à présent dans la littérature mondiale, et le nombre d'échecs correspondants (morts ou macérés ou malformations).

Auteurs	Nombre de cas	Vivants	Morts ou macérés	Malformations
GRASSET	6	6	0	0
STERNE	24	22	2	0
LARSSON-STERKI	1	0	1	1
LASS	1	0	1	0
SUGAR	1	1	0	0
MALINS	1	1	0	0
EL BADRY	1	1	0	0
SEIDLER-STOTTER	1	1	0	0
MOSS-CANARY	2	2	0	0
JACKSON	40	22	18	1
GHANEM	17	15	2	0
DOLGER	52	48	4	1
GUILLON-LEROUX	1	1	0	0
DEROT	2	1	0	0
RIVIERE	2	2	0	0
LACOMME	1	0	1	0
CHIMENES	2	1	1	?
Total	155	124	30	3

Ainsi trois cas de malformations seulement ont été notés sur les 155 cas relevés dans la littérature mondiale, de traitement de diabétiques enceintes par les sulfamides hypoglycémiants, soit 1/51.

Résultats comparatifs des différents traitements de l'association Diabète et Grossesse

Ainsi, en ce qui concerne les observations relevées dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET, sur 6 cas traités par les Sulfonylurées, nous n'avons relevé aucune malformation fœtale.

Et sur les 155 cas relevés dans la littérature mondiale et traités par les sulfamides hypoglycémiants, il a été obtenu 124 enfants vivants et normaux, 30 morts ou macérés et seulement 3 malformations.

Comme l'ont montré notre Maître Monsieur le Professeur Agrégé GRASSET et Monsieur le Docteur SARFATI, il s'avère intéressant de comparer ces résultats de gestations traitées par les sulfonylurées :

a — *avec les statistiques générales portant sur l'évolution de gestations de diabétiques suivies dans le Service*,

b — *avec la fréquence des mal-formations* observées chez :

les diabétiques traitées par l'Insuline,
les diabétiques non traitées,
les femmes normales (non diabétiques) ayant accouché dans le service pendant la période d'études correspondante.

1 — Comparaison avec la statistique générale relative à l'évolution des gestations de diabétiques.

Comme le disent notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé GRASSET et Monsieur le Docteur SARFATI, s'il est possible d'inclure dans cette étude, principalement consacrée aux malformations, une statistique générale concernant le pronostic des gestations diabétiques, c'est que bon nombre d'avortements et même de morts in utero peuvent être le fait de malformations impossibles à mettre en évidence.

Pour préciser les éléments comparatifs, nous disposons d'un nombre assez conséquent d'associations diabète et grossesse, puisque nous avons eu la chance de travailler dans une formation hospitalière dans laquelle le hasard avait réuni les trois principaux services de Diabète de la région parisienne.

Ce recrutement d'une importance particulière s'est élevé de 1957 à 1962 à 82 femmes diabétiques suivies du début à la fin de leur grossesse et non soumises au traitement par sulfamides hypoglycémiants.

Il nous a donc paru utile de reprendre les évolutions de ces gestations, dans le but de préciser le pourcentage de morbidité.

Ainsi, sur 82 grossesses étudiées dont une gemellaire, on constate :

64 enfants vivants
19 morts ou macérés

soit un peu plus du quart.

Ces chiffres se répartissent de la façon suivante :

15 *diabétiques n'ayant suivi aucun traitement* donnent 11 enfants vivants
5 morts ou macérés
soit un tiers

45 *diabétiques traitées par l'Insuline sans traitement hormonal*
34 enfants vivants
11 morts ou macérés
soit un quart.

22 *diabétiques traitées par l'Insuline avec traitement hormonal*
19 enfants vivants
3 morts in utero
soit moins de un septième.

Ceci souligne l'influence considérable de l'équilibration hormonale sur l'évolution de la gestation.

Le tableau ci-dessous permet de se rendre compte que le nombre de morts fœtales, qui est, chez la femme enceinte traitée par les sulfonylurées de Un Cinquième, (30/155) est à peu près comparable à celui qui résulte du traitement par Insuline et Hormones (1/7), inférieur à celui des diabètes traités par Insuline seule (1/4) et bien moins élevé qu'au cours des diabètes non traités.

Proportion d'accidents chez les gestantes diabétiques	
Non traitées	1/3
Traitées par l'Insuline	1/4
Traitées par l'Insuline + Traitement Hormonal	1/7
Traitées par les Sulfamides Hypoglycémiants	1/5

2 — En ce qui concerne les Malformations.

On sait que le Diabète est par lui-même un agent tératogène bien connu.

a — Les traités classiques en évaluent la fréquence à 3 à 4 %.

b — Quelques auteurs modernes considèrent même que les malformations sont beaucoup plus fréquentes.

BOTTON, étudiant dans sa thèse 163 grossesses chez les diabétiques, comparées aux femmes normales de sa Maternité, trouve deux fois plus d'avortements au cours de grossesses diabétiques, et trois fois plus si le diabète est vieux de plus de 10 ans, 13 % d'hydramnios avec gros enfants et une mortalité fœtale de 50 % dans les diabètes non surveillés, qui tombe à 11 % lorsque le diabète est bien équilibré (par l'Insuline dans ces cas). Enfin, le chiffre des *malformations fœtales* se tient aux environs de 6 à 7 %.

Ce chiffre est porté à 8 % par JOSLIN. HOET de Louvain a publié les statistiques suivantes : sur 59 gestations relevées dans les antécédants de 43 diabétiques enceintes, il a constaté que 60 % seulement avaient évolué jusqu'à terme et donné naissance à 35 nouveaux-nés vivants et normaux. Mais il y avait 40 % de grossesses pathologiques parmi lesquelles on comptait 24 fœtus atteints de malformations congénitales graves : 24/59, soit un peu plus de 40 %. Ces chiffres nous paraissent excessifs.

c — Par contre OAKLEY au Colloque de la Société Belge d'Endocrinologie du 7 novembre 1953, évalue la fréquence des malformations au cours du diabète à 8,6 % sur 439 gestations.

d — Cependant, la plupart des auteurs soulignent l'importance de l'influence du traitement par l'Insuline et l'Extrait Thyroïdien et de l'équilibration du diabète sur la diminution de cette fréquence.

HOET, sur 43 grossesses diabétiques dont il a traité l'évolution, a obtenu 38 nouveau-nés parfaitement normaux. Il n'a observé qu'un seul cas d'enfant malformé, soit 1/43.

Les chiffres obtenus dans le Service de notre Maître Monsieur le Professeur Agrégé GRASSET permettent de confirmer cette opinion : car sur plus de 82 grossesses diabétiques suivies et traitées, il n'a été constaté qu'une seule malformation, d'ailleurs discrète, au niveau des 2 doigts de la main, soit 1/82 (1).

S'il est certain que le traitement bien conduit a une influence favorable sur les malformations, assez fréquemment rencontrées au cours du diabète non traité, on ne peut exclure l'action tératogène non négligeable du diabète lui-même.

En effet : *Diabète non traité* : 3 à 8,6 % soit 1/33 à 1/16
Diabète traité par l'Insuline soit 1/43 à 1/45.

(1) Signalons que nous venons d'observer dans le Service, ces jours derniers, un cas de malformation grave chez une diabétique traitée par l'insuline : l'enfant de Mme L., extrait par césarienne le 13 Avril 1964 présentait en effet : spina bifida, pieds bots et raccourcissement des membres.

Fréquence comparative des malformations :

1 — Il nous a paru intéressant de comparer ces chiffres avec la fréquence des malformations observées chez les enfants nés de femmes non diabétiques, suivies dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET.

Sur 9 845 grossesses en apparence normales suivies de 1957 à 1962, nous avons relevé 58 cas de malformations, soit 1/169.

Rappelons ici que certains auteurs ont évalué l'incidence spontanée des malformations congénitales dans une population normale à :

— 3 % pour LAMY,
— 7,5 % pour MAC INTOSH et Coll. après une enquête très stricte sur des milliers de cas.

2 — Si l'on compare maintenant l'ensemble des chiffres obtenus :

— chez les femmes normales,
— chez les diabétiques non traitées,
— chez les diabétiques traitées par l'Insuline, et
— chez les diabétiques traitées par les hypoglycémiants, on obtient les proportions suivantes :

Non diabétques	1/169
Diabétiques non traitées (évolution classique	1/33
Diabétiques traitées par l'Insuline	1/45
Diabétiques traitées par les hypoglycémiants	1/51

Il apparaît d'après ce tableau que, du point de vue de la fréquence des malformations le chiffre de 1/51 qui correspond aux cas traités par les sulfamides hypoglycémiants est légèrement moins élevé que celui des diabétiques traitées par l'Insuline (1/45) et le pronostic de ces cas est nettement meilleur que celui des diabétiques non traitées (1/33).

Ainsi, l'ensemble des observations publiées jusqu'à présent, aboutissant au tableau statistique de malformation que nous venons d'exposer, n'apporte aucune confirmation à un effet fâcheux possible des antidiabétiques oraux sulfamidés au cours de la grossesse. Nos chiffres révèlent même que l'Insuline s'est montrée légèrement plus tératogène que les sulfamides, mais comme il est probable que la plupart des cas traités *per os* étaient dans l'ensemble moins graves que ceux insulinés, nous ne croyons pas qu'on puisse attacher de signification à ce fait.

En réalité, dans les échecs observés avec les diverses thérapeutiques, lorsqu'on lit avec soin ces observations, on s'aperçoit que c'est presque toujours la mauvaise équilibration du diabète qui est en cause.

Le véritable agent tératogène à incriminer, c'est le Diabète, et surtout le diabète mal traité : car, comme l'a bien très montré le travail de DE MEYER, c'est la perturbation du métabolisme hydrocarboné qui est directement en cause dans la genèse des malformations fœtales.

L'Insuline a fait la preuve de ses bienfaits, et sa puissance d'action permet une équilibration plus exacte et plus rapide du Diabète, certes. Mais il faut pour cela qu'elle soit utilisée correctement, en évitant de brusques bouleversements glycémiques, qui la rendent plus nuisible qu'utile.

AUBERTIN, récemment, citait une observation où l'Insuline mal employée avait entraîné une malformation cérébrale, alors que la grossesse suivante, bien suivie et équilibrée aussi par l'Insuline, avait abouti à un enfant normal.

Il convient en outre de remarquer que, dans notre article de base, le Professeur Agrégé GRASSET n'avait pu recueillir qu'un cas de malformation sur les 36 cas de sa statistique. Et nous n'avons constaté, pour notre part, sur les 119 cas supplémentaires que nous avons pu réunir, que 2 cas de malformations.

C'est pourquoi il avait écrit : « Pour conclure plus sûrement, il faudrait pouvoir réunir une ou plusieurs centaines d'observations de traitement par les sulfamides hypoglycémiants, mais cela demandera sans doute un certain nombre d'années, étant donné la relative rareté de l'association Diabète et Grossesse ».

Il faut croire que le problème du traitement des femmes diabétiques enceintes, par les sulfamides hypoglycémiants, a suscité un intérêt d'ordre international, puisque pendant que notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé J. GRASSET se livrait aux recherches ayant abouti à la publication citée plus haut, d'autres chercheurs apportaient ce complément d'information souhaité et espéré dans la conclusion du Professeur Agrégé GRASSET et du Docteur SARFATI.

Ainsi donc, nos conclusions ne porteront plus sur les 36 cas que nous avons contribue à relever, mais sur 155 observations cliniques de femmes diabétiques enceintes, traitées par les Sulfamides Hypoglycémiants.

Conclusion

A la lumière des observations cliniques que nous avons exposées, on est en droit de conclure, quant à l'action nocive possible des hypoglycémiants de synthèse sur l'évolution de la gestation, de la façon suivante :

1 — *D'un point de vue purement scientifique, il est certain qu'il est absolument impossible d'incriminer d'une façon formelle les sulfamides hypoglycémiants dans la genèse de malformations humaines.*

Il est bien établi qu'il n'y a aucune correspondance entre l'action tératogène d'un médicament chez l'animal et chez l'homme.

« Les recherches sur l'animal peuvent suggérer mais non conclure » (TUCHMANN-DUPLESSIS).

Trois cas de malformations seulement ont été notés sur les 155 cas relevés dans la littérature mondiale, de traitement de diabétiques enceintes par les sulfamides hypoglycémiants.

Quoi qu'il en soit, jusqu'à présent, en clinique humaine, ni l'action tératogène ni l'absence d'action tératogène des sulfamides hypoglycémiants n'a pu être prouvée aux doses thérapeutiques utilisées à l'heure actuelle.

2 — *En revanche, du point de vue pratique,*

— Il est de la plus élémentaire prudence de déconseiller fortement, jusqu'à plus ample informé, l'emploi des sulfamides hypoglycémiants chez la femme enceinte.

— Une large information du Corps Médical doit attirer l'attention sur les dangers possibles de l'utilisation inconsidérée de ces produits, notamment dans les premières semaines de la gestation.

Cependant, interdire formellement l'emploi des Sulfamides hypoglycémiants entraînerait l'arrêt définitif de l'étude, par des cliniciens avertis et prudents, de l'action véritable, très probablement bénéfique de ces produits en clinique humaine.

Le problème que posent les Hypoglycémiants de Synthèse existe de la même façon pour tout autre produit : interdire un médicament quelconque chez la femme enceinte, sans preuves suffisantes d'une action tératogène réelle, aboutirait à se priver de l'action indispensable d'un nombre de plus en plus considérable de médicaments. Ce serait également empêcher la mise au point de nombreux produits susceptibles d'améliorer notre arsenal thérapeutique.

Vu, le Président de Thèse
M. LACOMME

Vu, le Doyen de la Faculté
G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
J. ROCHE

Bibliographie

ADAMS (C.E.), HAY (M.F.), LUTWAK-MANN (C.)
The action of various agents upon the Rabbit Embryo. *J. Embryol. exp. Morphol.* 9 (3), 468-491 (1961).

AKENA (G.N.)
Contribution to studies on the abnormalities of Rat fetuses due to strondium salts. *Journ. Osaka City Med. Center*, 8 (11), 1911-1922 (1959).

ANCEL (P.)
La Chimiotératogenèse chez les Vertébrés, 397 p., *DOIN* (1950).

ASLING (C.W.)
Défauts congénitaux de la face et du palais produits par la déficience d'Acide Pteroyl Glutamique chez le rat. *Médecine et Hygiéne*, N° 599, 12 juin 1963, p. 581.

AUBERTIN (E.), WONE (C.), AUBERTIN (J.)
Comas hypoglycémiques insuliniques répétés au cours d'une grossesse chez une diabétique — Naissance d'un enfant atteint d'un important retard psycho-moteur. *Le Diabète*, N° 2. Février 1963.

BELEVANDER (G.)
Effects of Tetracycline. *Brit. Med. J.* (5322), 54 (1963).

BOISSIER (J.R.)
A propos de la recherche des effets tératogènes des médicaments. *P.M.*, *71*, N° 14, 23 mars 1963.

BOTTON (C.)
Contribution à l'étude du Diabète au cours de l'état gravido-puerpéral. *Th se de Médecine*, Bordeaux 1958.

BOUET NITTI et BOUET (D.)
Action de quelques agents sympathicolytiques sur la gestation chez la rate. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1959, 100, 3, 55-57.

BRET (A.J.)
Cortisone et grossesse. *Revue Franç. de Gyn. Obst.* 1958, 53, N° 12, 855-869.

BUCHNER (F.), RUBSAAMEN H. et CHOMETTE (G.)
Semaine des Hôpitaux. Arch. d'Anatomie, 1957, 5, 343.

CALLEGARI (G.)
Considerazioni sur un cazo de diabete in Gravidenza tratato con sulfabutinilurea. *Riv. Obs. Gyn. Prat*, 1957, 39, 167.

CAPETTI (C.A.) et SIMONETTA (R.)
Su di un cazo di diabete in gravidanza tratato con Tolbutamide. *Minerva Med.*, 1958, 49, 1485.

CHASSAGNE (M.P.), GEORGES-JANET (Mme L.)
Résultats expérimentaux obtenus chez la femelle gestante par administration des principaux médicaments cytostatiques utilisés pour le traitement des hépomathies malignes. *Sté Française d'Hématologie*, 19 février 1962.

CHASSAGNE (P.), LECHAT (P.)
A propos de l'effet tératogène des médicaments. *Thérapie*, 17, N° 4, 1962, p. 743-755.

CHASSAGNE (P.)
Précautions thérapeutiques chez la femme enceinte. *P.M.*, 71, N° 21, 27 avril 1963.

CHASSAGNE (P.) et GEORGES-JANET (L.)
Dangers de certaines thérapeutiques pour le nouveau-né. *Thérapie*, 16, N° 4, 1961.

CHENG (D.W.), CHANG (L.F.), BAIRNSON (T.A.)
Gross observations on developping abnormal embryos induced by maternal vitamin E deficiency. *Anat. Rec.* 129, 167-186 (1957).

CHOMETTE (G.)
Beitr. Path. Anat., 1959, 115, 439.

CLAVERT (J.), BUCK (P.), RUMPLER (C.)
Actions tératogènes du Soludécadron chez la lapine. *C.R. séances Sté de Biologie*, p. 1569, *155*, N° 7, 1961.

COCOZZA (G.)
Azione teratogena del cortisone sull'embrione di coniglio, *La pediatra*, 70, N° 6, 1962, Naples, p. 1073.
COURRIER (R.), COLONGE (A.)
Cortisone et gestation chez la lapine. *C.R. Académie des Sciences*, 12, N° 232, p. 1164-1166, 1951.
COURRIER (R.), COLONGE (A.) et BACLESSE (M.)
Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale du fœtus du rat. *C.R. Acad. Sc.*, 1951, 12, N° 255 - 333.
DE COSTA (C.J.) et ABELMAN (M.A.)
Cortisone and pregnancy - *Am. J. Obst. Gyn.*, Octobre 1962, 64, N° 4, 746-768.
DELOST (P.), JEAN (Ch.), JEAN (C.)
Production expérimentale de malformations mammaires chez le fœtus de rat par injection d'œstradiol au 14e jour de la gestation. *C.R. Séances de Biologie, CLVI*, N° 12, 1962, p. 2048-2052.
DE MEYER (R.) et ISAAC MATHY (M.)
Annales d'endocrinologie, 1958, 19, N° 1, 167-172.
DE MEYER (R.)
Etude expérimentale de la glycorégulation gravidique et de l'action tératogène des perturbations du métabolisme glucidique. *Editions ASCIA, S.A.*, Bruxelles ; *MASSON et Cie*, 1961.
DEROT (M.), CATELLIER (C.), PRUNIER (P.), TUTIN (M.)
Sulfamides hypoglycémiants et grossesse. *Bull. Soc. Med. Hôpitaux de Paris, 113*, N° 5, 1962.
DOLGER (H.) M.D., JOHN J., BOOKMAN, M.D. et Charles NECHEMIAS M.D. (New-York).
The Diagnostic and Therapeutic value of Tolbutamide in Pregnants Diabetics. (The Journal of the American Diabetes Association), *DIABETES*, 1962, Vol. II, supplement, p. 97-98.
DUMONT
L'utilisation de la Cortisone en Obstétrique. *Lyon-Médical*, 13 janvier 1957, 89, N° 2, p. 25-32.
DURAISWANI (P.K.)
Brit. Med. Journ., 1950, 384-395.
EL BADRY (A.)
J. Egypt. Med. Ass., 1958, 41, 106.
EMERSON (J.)
Malformations congénitales secondaires à une tentative d'avortement par l'aminoptérine. *Am. J. of Obs. and Gyn., 84*, août 1962, p. 356-357.
EVANS (H.M.), NELSON (M.M.), ASLING (C.W.)
Multiple congenital abnormalities resulting from acute folic acid deficiency during gestation. *Science*, 114, 479 (1951).
FAINSTAT
Cortisone inducer congenital cleft palate in rabbits. *Endocrinology*. Octobre 1954, 55, N° 5.
FAVRE-TISSOT
Médication psychotrope et anomalies du développement embryo-fœtal (*Thèse*, Lyon, 1963).
FILIPPI (B.), MELA (V.)
Malformazioni congenite facciali e degliarti da Tetra-cyclina. *Minerva Chir.*, 12, 1106-1110 (1957).
FILIPPI (B.), MELA (V.)
Malformations congénitales et antibiotiques. *Arch. Franç. Pédiatr.*, 15, 565-570 (1958).
FILIPPI (B.) MELA (V.)
Malformazioni congenite degli art obtenute sperimentalmente in embrioni di Ratto in seguito a tratamento con penicilline et streptomycina. *Minerva Clin.*, 12, 1047-1052 (1957).
FRASER, FAINSTAT et KALTER
Etudes néo-natales, 1953, 2, 43.
FRASER et FAINSTAT
Causes of congenital defects. *Am. J. dis. Chier.* 1951, 82, 593.
FUJINO (J.)
Experimental studies on the malformation in new-born rats due to strontium salts. *Journ. Osaka City Med. Center*, 8, (10), 1635-1645 (1959).
GHANEM (M.)
Possible teratogenic effect of Tolbutamide in the pregnant prediabetic. *Lancet*, 1961, 2, N° 7188, 1227.
GHANEM (M.)
Alexandria Med. Journ., 1960, 6, 14-17.
GHANEM (M.)
Chemio therapia, 1961, 2, 342-363.
GILLMAN (J.), GILBERT (C.), GILLMAN (T.), SPENCE (I.)
A preliminary report on Hydrocephalus, spina bifida, and other congenita anomalies in the Rat, produced by Trypan Blue. *South Africa J. Med. Sci.* 13, 47-90 (1948).
GIROUD (A.)
Biol. Rev., 1954, 29, 220.
GIROUD (A.) BOISSELOT (J.)
Malformations embryonnaires par insuffisance B_2. *Bull. Acad. Med.*, 131, 613-615 (1947).

GIROUD (A.), BOISSELOT-LEFEBVRES (J.), DUPUIS (R.)
Carence tératogène en acide pantothénique (légèreté de la carence). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1961, *43*, N° 5-6, *P.* 859-864.
GIROUD (A.), BOISSELOT (J.)
Répercussion de l'avitaminose B_2 sur l'embryon du rat. *Arch. Franc. Pédiat.* 4, 317-327 (1947).
GIROUD (A.), LEFEBVRES (J.)
Influence tératogène de la carence en acide folique. *C.R. Soc. Biol.*, 145, 526-527 (1951).
GIROUD (A.), LEFEBVRES (J.), DUPUIS (R.)
Répercussions sur l'embryon de la carence en acide folique. *Inter. Z. für Vitamin-forsch*, 24, 420-429 (1952).
GIROUD (A.) et MARTINET (M.)
Légèreté de la dose tératogène de la Vitamine A. *Société de Biologie*, 24 mars 1962.
GIROUD (A.), ROUX (Ch.)
Anomalies oculaires congénitales dans la carence en Vitamine A. *Soc. Opht. Paris*, 20 janvier 1962.
GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Malformations congénitales - Rôle des facteurs exogènes. *Sem. des Hôpitaux*, Pathol. Biol., 10 (1-2), 119-151 (1962).
GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), MERCIER-PAROT (L.)
Bull. Acad. Nat. Méd., 146, 1962, p. 343.
GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), MERCIER-PAROT (L.)
Production de malformations congénitales chez la souris après administration de faibles doses de Thalidomide. *C.R. Ac. des Sciences*, *255*, N° 14 (octobre 1962).
GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), MERCIER-PAROT (L.)
The Lancet, 1962, p. 298.
GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), MERCIER-PAROT (L.)
Observations sur les répercussions tératogènes de la Thalidomide chez la souris et le lapin. *C.R. Séances Sté de Biologie CLVI*, N° 5, 1962, p. 765-768.
GOURNAY (J.J.)
Les embryopathies d'origine thérapeutique. *L'esprit médico-pharmaceutique*, N° 55. Décembre 1962.
GRASSET (J.), SARFATI (R.)
Hypoglycémiants de synthèse et gravidité. *P.M.*, *71*, N° 41, 1963.
GROLLMAN (A.), GROLLMAN (E.F.)
The teratogenic induction of hypertension. *J. Clin. Invest.*, 31, 710-714 (1962).
GUEGUEN (J.)
Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère durant la grossesse, sur l'état de son enfant à la naissance. *P.M.*, *70*, N° 51, 24 novembre 1962.
GUILLON (J.), LEROUX (P.), et MAZERON (P.) (Nantes)
L'emploi des sulfamides hypoglyécimiants chez la diabétique enceinte. *Le Diabtèe*, sept.-oct., 1960, N° 8, 197-199.
HARTER (A.) et HARTER (G.)
Science, 19 novembre 1960, 132, N° 3438, 1483-1484.
HEINE (W.) KIRCHMAIR (H.)
Etude expérimentale de l'action tératogène du Contergan chez le rat. *Das Deutsche Gesund heits-wesen*, *17*, N° 34, 23 août 1962.
HOAR (R.M.), SALEM (A.J.)
Time of teratogenic action of Trypan blue in Guinea Pig. *Anat. Rec. U.S.A.*, 141 (3), 173-181 (1961).
HOET
Métabolisme des Hydrates de Carbone pendant la grossesse. *Diabète*, 1954, vol. 3, N° 1.
HOET (P.L.)
Cortisone et glycogène placentaire chez le lapin. *Proc. of the Physiological Soc.*, 21-22 mars 1953, p. 68P-69P, *120*, N° 20/21.
HOET (J.P.)
Sugar tolerance in pregnant in the rabbit. *Journal of Physiology*, 1955, 120. *Physical Soc. Science*, 21 mars 1953, 68-69.
HOET (J.P.), ADRIEUX, GOMMERS et HOET (J.J.)
Causes of congenital malformations. Role of prediabetes and hypothyroïdy. *CIBA Fondation Symposium: Congenital malformations*, 1960, 219-235.
HOET (J.P.), GOMMERS (A.), HOET (J.J.)
Les endocrinopathies gravidiques et leur retentissement sur le fœtus et le nouveau-né. *Archives Françaises de pédiatrie*, *18*, N° 1, 1961.
HUGONOT (G.)
Diabète et grossesse. A propos du risque tératogène en thérapeutique. *Le Génie Médical*, N° 190, mai 1963.
INGALLS (T.H.), INGENITO (E.F.), CURLEY (F.J.)
Anomalies chromosomiques secondaires produites chez la souris par l'injection d'un agent tératogène pendant la grossesse. *Science*, *141*, N° 3583, 30 août 1963.

JACKSON (W.P.U.), MD., GD., CAMPBELL M.R.C.P. (Ed.), M. NOTELOVITZ, MB. (Wits.), D. BLUMSOHN, MB., (Cape Town - South Africa)
Tolbutamide and Chlorpropamide during pregnancy in Human Diabetics. (The Journal of the *American Diabetes Association)* DIABETES, 1962, Vol. II, Supplement p. 98-101.

JOST (A.)
Sur le rôle de la vaso-pressine et de la cortico-stimuline (A.C.T.H.) dans la production expérimentale des lésions des extrémités fœtales (hémorragies, nécrose, amputations congénitales). *C.R. Soc. Biol.*, 145, 1805-1809 (1951).

JOST (A.)
Dégénérescence des extrémités du fœtus de rat sous l'action de certaines préparations hypophysaires. *C.R. Soc. Biol.*, 144, 1324-1327 (1950).

KALTER
The inheritance of the susceptibility to the teratogenic action of cortisone in mice. *Genetics*, 1954, 39, 185-196.

KATSUNUMA (S.), MURAKAMI (Y.)
La période critique où apparaît la malformation des embryons produite par diverses agressions au cours de la grossesse. *C.R. Soc. Biol.*, 148, 1309-1310 (1954).

KATZENSTEIN et MORRIS
Cortisone and A.C.T.H. in pregnancy. *New-England J. Med.* 4 mars 1954, 210, N° 9, 366-367.

KING (C.T.G.)
Teratogenic effects of Meclizine Hydrochloryde on the rat. *Science*, 141, N° 3578, 26 juillet 1963, p. 353.

KRAKOFF (I.H.), LACON (C.R.), KARNOFSKY (D.A.)
Effets tératogènes, uricosiques et protecteurs des antagonistes de la Nicotinamide et de diverses substances sur l'embryon du poulet. *Fed. Proc. 19*, n° 1 part 1, p. 411, 1960.

LABRAM (Cl)
Les incidences fœtales des médicaments administrés à la femme enceinte. *Le concours médical*, 84, n° 40, 6 octobre 1962.

LACOMME (M.)
In discussion (39), en annexe à la communication de M. TUCHMANN-DUPLESSIS, faite à la séance de la Société de Gyn. et d'Obst. de Paris, du 7 juillet 1958 n° 4, 10, p. 388.

LAMY (M.)
Constellation Médecine, Janvier 1963 - 39-43.

LANDAUER (W.)
The effect of Nicotinamide and α-β glutaric acid on the teratogenic action of insulin. *J. exp. Zool.*, 1948, 283-290.

LANDAUER (W.) et BLIS (Cl)
J. Exp. Zool., 1946, 102, I.

LARSSON (K.S.)
Salicylate-iduced malformations in mouse embryos. *Acta Pœdiatrica 52*, n° 1, janvier 1963, p. 36.

LARSSON et STERKY
Possible teratogenic effect of Tolbutamide in a pregnant prediabetic. *Lancet*, 1960, n° 7166, 1424-1425.

LASS (A.)
Gefahren der oralen diabetes Therapie wahrend des Schwangerschaft. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1958, 18, 1167.

LICHTENSTEIN M., GUEST G.A. et WARKANY J.
Proc. Soc. Exp. Biol. (New York), 1951, 78, 398-400.

Mac INTOSH (R.), MERRIT (U.), RICHARDS (M.R.), SAMUELS (M.H.) et BELLOWS (M.T.)
Pediatrics, 1954, 1, 505-522.

MILLEN (J.W.) et WOLLAM (D.)
Nature 1958, 181-418.

MILLER (J.R.)
Effect of cortisone on the developping mouse fœtus. *Nature 194*, n° 4831, 2 juin 1962, p. 891-892.

MYIOSHI (T.)
Experimental studies on the effects of Toxicants on pregnancy of rats. *Journ. Osaka City Med. Center* 8 (2), 309-318 (1959).

MORIN (F.)
Anomalies glycémiques et pronostic de la grossesse. *Vie Médicale, 44*, M et T 5, 1963.

MOSELEY (H.R.)
J. Exp. Zool. 1947, 105-279.

MOSS (S.M.), DEWITT (E.), DELAWTER et CANARY (J.J.)
Am. Intern. Med. 1959, 50, 1408.

MURAKAMI (U.), KAMEYAMA (Y.), KATO (T.)
Basic processes seen in disturbance of early development of the central nervous system. *Nagoya J. Med, Sc 17*, 74-84 (1954).

MURAKAMI (U.), KAMEYAMA (Y.), KATO (T.)
Effects of a vaginally applied contraceptive with phenyl mercuric acetate upon developing embryon and their mother animals. *Ann. Rep. Res. Inst. environment Med. Nagoya Univ.* pp. 88-99 (1955).

MURPHY (M.L.), KARNOFSKI (D.A.)
Effect of azaserine and other growth inhibiting agents of fœtal development of the rat. *Cancer* 9, 955-962 (1956).

NELSON (M.M.), WRIGHT (H.V.), ASLING (C.W.), EVANS (H.M.)
Multiple congenital abnormalities resulting from transitory deficiency of pteroyl glutamic acid during gestation in the rat. *J. Nutr.* 56, 349-369 (1955).

NEUMANN (M.)
Diabète, hypoglycémiants et retentissement fœtal. *Le Concours Médical, 85*, nº 18, 4 mai 1963, p. 2847-50.

NEUMAN (M.)
Grossesse et thérapeutique. *Concouls Médical*, 85, nº 7, 16 février 1963.

NEUWEILER (W.), RICHTER (R.H.H.)
Bisherige Ergebnisse unserer Versuche über die Wirkung verschiedene Substanzen auf die embryonale und fœtale Entwicklung der Ratte. In : Symposium »Uber Medikamentose Pathëgenese fœtaler Miss-bildungen« (*LIESTAL* 29-30 mars 1963).

NISHIMURA (H.), NAKAI (K.)
Congenital malformations in offspring of pregnant mice treated with caféine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. U.S.A. 104* (1), 140-142 (1960).

NISHISHARA (G.), PRUDDEN (J.-F.)
Influence des hormones sexuelles femelles sur la tératogenèse expérimentale. *Proc. Soc. Expr. Biol. Med.*, 1958, 97, nº 4, 809-812.

OBERHOLZER (R.)
Contribution à l'étude d'une éventuelle action tératogène de l'Imipramine (Tofranil). *Médecine et Hygiène, 21*, nº 591, p. 358, 17/4/1963.

O'DELL (B.L.), WITHLEY (J.R.), HOGAN (A.G.)
Vitamin B_{12}, a factor in prevention of hydrocephalus in infant rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76*, 349-353 (1951).

O'DELL (B.L.), WITHLEY (J.R.), HOGAN (A.G.)
Relation of Folic acid and vitamin A for incidence of Hydrocephalus in infant rats. *Proc. Soc. Exp. Bio .Med. 69*, 272-275 (1948).

PIET (M.), MARAUD (R.), STOLL (R.)
Action tératogène de l'œstradiol et de la Thyroxine sur les canaux de Muller de l'embryon de poulet. *C.R. Soc. de Biologie*, CLVI, nº 1 (1962), p. 78-80.

POULSON (E.), ROBSON (J.M.), SULLIVAN (F.M.)
Action tératogène de la 5 Hydroxy-Tryptamine chez la souris. *Science, 141*, nº 3582, 1963.

RIVIERE (M.), CHASTRUSSE (L.), DUBECQ (J.P.) et DUCAU (P.)
Bordeaux - Sulfamides hypoglycémiants au cours de la grossesse. *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, Bordeaux, 21 décembre 1960, 554-555.

ROBSON (J.M.) and SULLIVAN (F.M.)
Production of fetal abnoramalities in rabbits by Imipramine. *Lancet, 1*, 638, 23 mars 1963.

ROUX (Ch.)
Action tératogène de la prochlorpémazine. *Arch. Fran. Pédiatrie*, 16. (7), 968-971 (1959).

ROUX (Ch.)
Malformations urinaires expérimentales et interprétation des urétéro-hydronéphroses congénitales sans obstacle anatomique. *Thèse Médecine*, 1961, Paris.

ROUX (Ch.), DEPUIS (R.)
Urétéro-hydronéphrose par carence pantothénique. *Arch. Fr. Pédiatrie*, 18 (10), 1337-1346 (1961).

RUMMEL (H.)
Antibiotiques et sulfamides. Passage transplacentaire et toxicité. *Mun. Med. Wschr.*, 40, p. 1870-1872, 5 oct., 1962.

SEIDLER, STOTTER, ENDRES, SEYS, FURTHMULLER, MARTINI, DORFMULLER
Erfahrungen mit zwei jahriger Behandlung mit Rastinom. *Deut. Med. Woch.*, 1957, 82, 1518.

STERNE (J.), LAVIEUVILLE (M.)
Recherches cliniques sur les effets des anti-diabétiques oraux sur le fœtus. *P.M. 71*, nº 31, p. 1547-49, 1963.

SUGAR J.I.
At the session of the New York Academy of Sciences, 15 février 1957.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Influence de doses croissantes de glutéthimide (doridène) sur la gestation et le développement fœtal du lapin. *Sté de Biologie*, 12 janvier 1963.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Causes des malformations congénitales. *La revue du praticien. 12.* nº 13 bis, 7/12/1962.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Cosnidérations sur l'étiologie des malformations congénitales. *Conférence à la Maison de la Chimie*, 5/12/62.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Le risque tératogène. *P.M. 71*, nº 3, 19 janvier 1963.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Action du chlorhydrate de cyclisine sur la gestation et le développement embryonnaire du rat, de la souris et du lapin. *C.R. Ac. des Sciences*, 256, nº 15, 8 avril 1963, p. 3359-3362.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Production des malformations congénitales chez le rat traité par le glucagon. *C.R. Ac. des Sciences*, 254, nº 14, 2 avril 1962, p. 2655-7.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Production de malformations chez la souris et le lapin par administration d'un sulfamide hypoglycémiant, le carbutamide. *Sté de Biologie*, 22 juin 1963.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Action du Bleu Trypan et de l'Azoblen sur le développement du Rat. *CR. Ass. ANAt.*, 42e Réunion, 1326-1330 (1944).

TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT
Anomalies fœtales produites par l'Administration à la mère de certains sulfamides hypoglycémiants. XIe Journées d'Etude et d'information sur le Nouveau-Né, le Prématuré et le Nourisson. Paris, 17-19 octobre 1960.

TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT (L.)
Influence d'un sulfamide hypoglycémiant, l'amino-phénuro-butane BZ 55, sur la gestation de la ratte (note présentée par M. Robert COURRIER à la séance du 6 janvier 1958 de l'Académie des Sciences). *C.R. des Séances* T., 246, p. 156-158.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Influence de quelques anti-mitotiques en particulier de l'actinomycine sur la gestation et le développement fœtal du rat. In « Action anti-mitotique et caryo clasique des substances chimiques », Montpellier 1959, 24,5 × 15,5 (NCRS Ed.) pp. 301-311.

TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER PAROT
Répercussion sur la gestation et le développement fœtal du rat d'un hypoglycémiant, le Chlorhydrate de N,N diméthylbiguanide. *C.R. Ac. des Sciences*, 10 juillet 1961, 253-321.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Sur l'action abortive et tératogène de la 6 chloro purine. *C.R. Soc. Biol. Fr.*, 153, (7), 1133-1136 (1959).

TUCHAMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Répercussion d'un somnifère, le Glutethimide, sur la gestation et le développement fœtal du rat, de la souris et du lapin. Glutethimide : Doridène. *C.R. Académie des Sciences*, 256, nº 8, 18 février 1963.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Production de malformations oculaires par administration à la rate gestante d'un sulfamide hypoglycémiant. *Bul. Fed. Soc. Gyn. et Obst.*, 1958, 10, 384-388.

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.)
Sur l'activité tératogène chez le rat de l'Actinomycine D. *C.R. Acad. Sc.*, 247, 2200-2203 (1958).

TUCHMANN-DUPLESSIS et MERCIER-PAROT (L.)
Cortico-thérapie et gestation. Etude expérimentale. *Gyn. Obst. Ann.*, octobre 1957, 56, nº 4, 373-384.

VAN YPERSELLE DE STRIHON
L'effet de la cortisone sur l'histo-chimie placentaire et son rôle dans la genèse des malformations fœtales. *Acta Chir. Belg.*, novembre-décembre 1958, 13, nº 6, 603.

WARKANY (J.) et Coll.
Pediatrics, 1956, 19, 719.

WARKANY (J.)
Pediatrics, 1957, 19, 725.

WARKANY (J.)
Congenital malformations in the past. *J. Of. Chronic Diseases*, 1959, 10, 84.

WARKANY (J.) et NELSON (R.C.)
Appearence of skeletal abnormalities in offspring of rats reared on deficient diet. *Science 92*, 383-384 (1940).

WEST (G.B.)
Médicaments et gravidité chez le rat. *J. of Pharmacy and Pharmacology*, 14, nº 12, déc. 1962.

WILSON (J.G.), WARKANY (J.)
Aortic arch and cardiac anomalies in the offspring of vitamin A deficient rats. *Am. J. Anat.*, 85, 113-155 (1949).

WILSON (J.G.), WARKANY (J.)
Malformations in the genito-urinary tract induced by maternal vitamin A deficiency in the rat. *Am. J. Anat.*, 83, 357-407 (1948).